

**UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID**  
**FACULTAD DE MEDICINA**



**TESIS DOCTORAL**

**El tiroides en la obra de Gregorio Marañón**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR  
PRESENTADA POR

**Emilio Folque Gómez**

DIRECTOR:

**Pedro Laín Entralgo**

**Madrid, 2015**

.43.360

616.44  
~~FOL~~

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID  
FACULTAD DE MEDICINA



UNIVERSIDAD COMPLUTENSE



5312162721

7A 1886

EL TIROIDES EN LA OBRA DE GREGORIO MARAÑÓN

Emilio Folqué Gómez

Tesis Doctoral presentada  
en la Facultad de Medicina  
de la Universidad Complu--  
tense de Madrid, para op-  
tar al Grado de Doctor en  
Medicina y Cirugía.

Dirigida por:

Prof. P. Lain Entralgo

## INDICE

JUSTIFICACION Y PROLOGO.....	1
INTRODUCCION: LA ANATOMIA, FISIOLOGIA, PATOLOGIA Y TERAPEUTICA DEL TIROIDES AL INI- CIAR MARAÑON SU OBRA.....	6
a) Anatomía del tiroides.....	7
b) Fisiología del tiroides.....	10
c) Patología y terapéutica humana del tiroi- des.....	71
LA APORTACION DE MARAÑON AL CONOCIMIENTO DEL - TIROIDES.....	132
a) Anatomía del tiroides.....	134
b) Fisiología del tiroides.....	147
c) Patología del tiroides.....	162
d) Sentido defensivo de algunas enfermedades tiroideas.....	273
e) Terapéutica.....	282
VALORACION PERSONAL DE LA APORTACION DE MARAÑON - AL CONOCIMIENTO DEL TIROIDES.....	311
CONCLUSIONES.....	349
BIBLIOGRAFIA.....	360

J U S T I F I C A C I Ó N

Y

P R Ó L O G O



Marañón, en su libro Cajal su tiempo y el nuestro, subraya lo perenne de la obra del gran histólogo español. Y dice que precisamente al escribir este ensayo, sobre el acababa de releer la Patología General de Conheim, que - fué la obra básica de los médicos de fines del siglo XIX. "Me asombra -dice- ver que nos queda nada de utilizable - en aquel libro". Y en cambio en la obra de Cajal todo o casi todo ha quedado. Pues bien, en el caso de Marañón - deberíamos decir algo semejante.

Estas palabras tomadas de Botella, Comentarios a - la Obra endocrinológica de Marañón, y aquellas otras que cita más tarde, cuando con justa indignación, dice sentir dolor al ver que en la literatura española y extranjera - contemporánea, aunque Marañón es citado repetidas veces, no se le menciona en los lugares en que se debería hacer. Este concepto lo expresa cuatro años después de la muerte de Marañón, propugnando como solución, que quizá los discípulos de Marañón deberían escribir una Endocrinología de Marañón, reuniendo sus textos originales, sus documentos y todo aquello que quede en la memoria sobre su forma de hacer y obrar.

Para demostrar lo perenne de la Obra Médica Marañoniana a la medicina, Hernando, en su elogio póstumo El Legado de Marañón y a los Médicos Españoles", elige como muestra "La Edad Crítica" publicada en 1.919, y a la que Lain, ha calificado de obra maestra de la literatura médica de nuestro siglo.

Las ideas que en dicha obra se vierten tienen tan vigencia, que cuarenta años después, el libro de Goldberg sobre el mismo tema no hace más que confirmar muchas de las hipótesis defendidas en dicho libro,

Se confirma además aquí, como a lo largo de su obra, el prodigioso sentido intuitivo de Marañón, ya que su trabajo fué realizado en plena época anterior al conocimiento profundo de las hormonas.

Lain en su prólogo a las Obras Completas de Marañón dice: Por extraño que parezca, falta todavía un estudio en que de manera rigurosa y sistemática se exponga la contribución original de Marañón al saber médico. Sus discípulos nos lo deben a los españoles.

Estos argumentos hicieron que aceptase con entu-

siasmo la sugerencia del Profesor Lain Entralgo, cuando me acerqué a él proponiéndole dirigiese mi Tesis Doctoral, y ello por varias razones:

1<sup>a</sup>) Porque Marañón fue el auténtico pionero de la Endocrinología española.

Como dice Lain, el campo donde más visible y reiteradamente brilló la originalidad del clínico Marañón, fué y tenía que ser la Endocrinología.

A los múltiples textos aducidos para mostrar la temprana y apasionada dedicación de Marañón a la Endocrinología podemos añadir estas frases del propio Marañón:

En el año 1.922, cuando leí mi discurso de ingreso en la Academia de Medicina de Madrid, decía yo que había vivido con mi propia juventud, la juventud de la Endocrinología, y ahora puedo decir que en mi madurez, mi madurez ya un tanto crepuscular, con ella estoy viviendo la madurez de esta magnífica rama de las ciencias médicas.

2<sup>a</sup>) Porque Marañón debe ser considerado como un investigador clínico genial, dotado de una gran intuición,

descubridor de importantes hallazgos partiendo de la observación clínica inteligente.

3<sup>a</sup>) Porque su influencia en la Medicina española de su época puede considerarse de extraordinaria y su - huella profunda.

4<sup>a</sup>) De todas las parcelas de la endocrinología - estudiadas por Marañón elegí el tiroides por mi dedica- ción hace ya muchos años como cirujano, a tratar de re- solver los problemas quirúrgicos que esta glándula plan<sup>tea</sup>.

Por último, diré que esta tesis pretende ofrecer reunida la producción Marañoniana sobre el tema, tanto lo original como lo meramente transmitido.

ADVERTENCIA: Se manejan en esta tesis tres tipo de citas.

- 1<sup>o</sup>) Citas con letras que corresponden a los libros consultados.
- 2<sup>o</sup>) Citas con números que corresponden a los artículos, comunicaciones y conferencias consultadas.
- 3<sup>o</sup>) Citas a pié de página.

I N T R O D U C C I Ó N

LA ANATOMIA, FISILOGIA, PATOLOGIA Y TERAPEUTICA DEL  
TIROIDES AL INICIAR MARAÑON SU OBRA

## ANATOMIA DEL TIROIDES

Las descripciones anatómicas de este momento (A), muestran la glándula tiroides o tiroidea representada en el hombre por un solo órgano, de color rojo oscuro amarillento, situado a los lados y por delante de la faringe y de los primeros anillos traqueales. Distinguían los anatómicos de entonces, dos lóbulos laterales y un istmo intermedio, por encima del cual se eleva comunmente una delicada prolongación de forma cónica, que recibe el nombre de pirámide de Morgagni y que se une al hueso hioides por una cinta fibrosa y muscular. Su volumen es variable, su peso rara vez excede de 30 a 40 gramos. Casi siempre es más desarrollada en la mujer, en la que se infarta periódicamente en cada período menstrual. El tiroides está revestido por una cápsula transparente de tejido conjuntivo denso, que la une laciamente con las partes vecinas y que penetran el órgano dividiéndolo en pequeños lóbulos de desigual forma y volumen. Al corte, mana de la superficie de sección un líquido coloide amarillento, que está contenido en una multitud de vesículas o folículos cerrados, rodeados de un tejido conectivo areolar, abundantemente provisto de vasos sanguíneos y linfáticos. El volumen de los folículos es variable; los mayores pueden alcanzar el milímetro, y son por tanto visibles a simple vista. Su forma redondeada u ovoidea, permite distinguir que están revestidos por una sola capa de células epiteliales cubicas que representan los elementos secretores.

Según Languendorf (A), pueden distinguirse dos espe-

---

(A) Tomado de Luciani.- Fisiología Humana. T.1. pag.535.

(A) Citado por Luciani.- Fisiología Humana.T.1. pag.536.

cies distintas de células: las primeras (células fundamentales) tienen un contorno bien definido y un protoplasma brillante, finamente granuloso. Las segundas (células coloideas) ofrecen contornos dudosos y un protoplasma de -- gruesos gránulos, que por su afinidad a determinados reactivos colorantes puede suponerse constituidos por una sustancia coloide.

Las primeras son células más jóvenes, que segregan -- por exudación; las segundas, más envejecidas y en estado de gran actividad secretora, durante la cual se licuan, -- se desprenden y pasan a la secreción, tanto el núcleo y -- el protoplasma.

En efecto, en el líquido coloideo mantenido en los alveolos, se hallan las células epiteliales viejas desprendidas, además de los leucocitos que han emigrado de los capilares sanguíneos, así como de los hematíes en fase de -- disgregación y decoloración.

Los vasos sanguíneos, numerosos y de calibre bastante notable con relación al volumen del órgano, penetran en -- los huecos del tejido conjuntivo intersticial, se ramifican rápidamente y se sitúan en íntima relación con las paredes de los alveolos, formando a su alrededor una red capilar que se halla en contacto perfecto con el epitelio. Los vasos linfáticos nacen de los espacios de tejido conjuntivo interlobular o interalveolar y forman grandes -- troncos que se anastomosan en plexos en la superficie del órgano. Los ramos nerviosos que penetran en el tiroides, provienen de los nervios laríngeos superior e inferior, -- del vago y del ganglio cervical superior simpático. Se ignora hasta ahora su modo de terminación, tanto en los elementos musculares de los vasos como en los del epitelio.

Las investigaciones embriológicas de esta época, permiten demostrar que el tiroides se origina por tres diver



tículos epiteliales del intestino primitivo, dos de los -  
cuales van a constituir los lóbulos laterales, el tercero  
el itsmo y su pirámide de Morgagni.

Las células epiteliales de los divertículos se reúnen  
en pequeños grupos, que luego se transforman en folículos  
o alveolos. Las células periféricas de cada grupo consti-  
tuyen el epitelio del alveolo. Las células centrales se -  
hacen granulosas y se deshacen formando el contenido co-  
loideo del alveolo primitivo. La mayoría de los grupos epi  
teliales primitivos se reúnen a su vez para formar la glán-  
dula tiroidea principal, pero por regla general algunos -  
de estos grupos no se juntan y vienen a constituir los -  
gérmenes de pequeños tiroides accesorios, que en las fa-  
ses sucesivas del desarrollo embrionario pueden alejarse  
bastante del lugar de su origen y adquirir relaciones con  
distintos órganos derivados de la extremidad cefálica del  
feto; esto, como luego veremos, fue quizá una de las más  
sustanciosas aportaciones de Mara<sup>ñ</sup>ón en los aspectos ana-  
tómicos del tiroides. Las investigaciones cuidadosas sobre  
los tiroides accesorios, descubiertos en distintas locali-  
zaciones, han permitido hallarlos en la lengua, en la re-  
gión submaxilar, retrofaringea, retroesofágica, laringo-  
traqueal, hioidea, cricotiroidea, bronquial, aórtica y me  
diastínica, como muestran bien los trabajos de D'Aiutolo  
(1.890) (A). Los tiroides accesorios tienen una estructu-  
ra completamente semejante a la del cuerpo tiroides prin-  
cipal, y se distinguen en ellos los alveolos llenos de sus-  
tancia coloide, los vasos sanguíneos y los espacios para -  
vasos linfáticos y filamentos nerviosos.

---

(A) Citado por Luciani.- Fisiología Humana. T.1. pag.538.

### FISIOLOGIA DEL TIROIDES:

a) Experiencia quirúrgica. - Los conocimientos que sobre la fisiología de la glándula se poseían en la época, y la convicción generalmente admitida de que fuera un órgano glandular de secreción interna indispensable para la vida normal, parten de los cirujanos, que después de la introducción del método antiséptico, intentaron la tiroidectomía en el hombre en casos de bocio, estudiando sus efectos. Es cierto que fue M.Schiff (1.856-57) (A), en una serie de experimentos de tiroidectomía total en el animal - (8), el que por primera vez observó que era frecuentemente mortal en los perros, después de la primera semana, y en los conejos de Indias algo más tarde, sin que la muerte se pudiera atribuir al estado de la herida ni a la lesión del nervio recurrente, del vago o del simpático cervical, pero Schiff no dio una descripción suficiente de los fenómenos que preceden a la muerte, y abandonó las investigaciones, probablemente por la incosntancia en los resultados, observando sin embargo, que los conejos, algún topo, perro y varios conejos de Indias, sobrevivían a la operación. Estos estudios no se reanudaron con carácter experimental hasta después de las publicaciones de los cirujanos ginebrinos Reverdin (1,2) y Kocher (3), de Berna, que en 1.882 y 1.883 descubrieron los efectos de la extirpación total del bocio. Estos cirujanos tienen el mérito de haber llamado nuevamente la atención de los fisiólogos sobre tan importante asunto.

Resumamos que los conocimientos fisiológicos de la época son consecuencia de los resultados obtenidos por -

---

(A) Citado por Luciani.- Fisiología Humana. T.1. pag.541.

la cirugía, que en parte les precedió.

En un cuadro sinóptico, los fenómenos que aparecen - por la falta del tiroides, sacando partido de los casos - quirúrgicos mejor estudiados, que pueden considerarse como otros tantos experimentos fisiológicos, son los siguientes (A). Los operados de tiroidectomía total, una vez dados de alta en el Hospital, de forma precoz, cuando menos a las pocas semanas de la operación, comienzan a presentar los primeros síntomas de la falta de la glándula. Se muestran entonces como sujetos débiles, que acusan pesadez de los miembros y dolores más o menos difusos, principalmente en las piernas, donde a veces llegan a ser bastante vivos, adquiriendo el carácter de dolores en los huesos. A estos síntomas se añaden poco a poco otros más graves. A los cuatro o cinco meses, la cara y las extremidades se hinchan y se enfrían, los músculos, torpes y rígidos, a menudo presentan temblores fibrilares y se muestran incapaces para verificar con precisión acciones manuales algo delicadas. La hinchazón, al principio variable, se acentúa por la mañana y cede por la noche, pero siempre va aumentando hasta que se hace permanente. No es el edema común que deja una depresión al comprimirlo con el dedo, sino un hinchazón de carácter duro y elástico. Su principal localización está en la cara, manos, pies, produciendo alteración especial de la fisonomía. Los párpados inferiores son los primeros en presentar este edema, semitrasparente, duro al tacto. Después la infiltración se extiende a los surcos de la cara, que se aplanan, a la nariz, que se redondea, a los labios, que se hinchan y se desplazan hacia afuera dejando escapar la saliva. Los rasgos de la fisono

---

(A) Tomado de Luciani.- Fisiología Humana. T.1. pag. 542.

mía se hacen entonces groseros e inmóviles en las emociones, como los característicos de los cretinos. Concuerdan con este aspecto, las funciones psíquicas: atónitos, taciturnos, tristes, reconcentrados y responden a las preguntas con extraordinaria lentitud. Acusan además una cefalea ligera pero continúa, tienen sensación de frío constante, que alcanza el máximo en las extremidades y a veces son presa de vértigos que pueden llegar hasta el desfallecimiento.

Todos los síntomas se agravan, el cuerpo entero puede hacerse más grueso por extenderse la hinchazón, la piel pierde elasticidad y solamente se la puede coger en grandes pliegues, volviéndose seca por la pérdida del sudor. La epidermis se descama en trozos más o menos anchos, principalmente en manos y pies. Los cabellos encanecen y caen, siendo cada vez más escasos. El corazón funciona con debilidad, pero con el ritmo ordinario. El pulso es pequeño, filiforme. Las investigaciones de la sangre nada dicen - en concreto, pero comunmente demuestran una oligocitemia más o menos acentuada y progresiva, que contribuye indudablemente a la palidez característica de la piel, color amarillo terreo, sucio, propio de los cretinos.

El ritmo respiratorio es casi siempre normal. El aparato digestivo funciona bien, así como el aparato urinario.

Cuando la tiroidectomía se ha practicado en la adolescencia, uno de los efectos más graves es el paro del desarrollo: un niño de diez años operado por Sick (4), era a los 28 años un cretino de 127 cms. de altura (11). Schmidt ha descrito un caso semejante (A), y aunque en menor grado, ha presentado el mismo fenómeno un tercer operado por Julliard a los 17 años (A). Este cuadro complejo y carac-

---

(A) Citados por Luciani.- Fisiología Humana.T.1. pag.543.

(A) Citados por Luciani.- Fisiología Humana.T.1. pag.543.

terístico de los fenómenos morbosos fue señalado por Kocher con el nombre de caquexia estrumipriva, es decir, - caquexia consecutiva a la ablación total de la glándula - tiroides, denominación genérica habitualmente adoptada - desde entonces, hacia el año 1.883 (3).

En 1.874, W.Gull presentó a la Sociedad Clínica de - Londres cinco casos de una enfermedad caracterizada por - un síndrome morbozo bastante parecido al de la caquexia - estrumipriva, pero sin antecedentes quirúrgicos. En 1.878, W.M. Ord describió otros cinco casos de la misma enferme- dad, a la que dió el nombre de mixedema, derivado del sín- toma constante del espesor e hinchazón de la piel, que se manifiesta especialmente en la cara y en las extremidades y comprobó que era debido a un gran cúmulo de mucina en - el tejido conjuntivo subcutáneo (A).

Observó Ord que la enfermedad va acompañada de una per- dida de tamaño del tiroides, con destrucción de sus folícu- los por proliferación conjuntiva, pero no sospechó que es- ta degeneración de la glándula fuese responsable del cua- dro clínico.

También citó muchas analogías entre el mixedema y el cretinismo, pero no consideró a este último como dependien- te de una alteración tiroidea. A los dos primos Reverdin, grandes cirujanos ginebrinos, cupo el mérito de haber re- conocido estas relaciones, sobre la gran semejanza entre los fenómenos de mixedemas espontáneos y los estrumipri- vos, dándoles el nombre de mixedema post-operatorio (1,2). Kocher, por otra parte, hizo notar especialmente los pun- tos de contacto entre el cretinismo y la caquexia estrumi- priva, afirmando que cerca del 75% de los cretinos presen- tan bocio con degeneración tiroidea y en los casos que -

---

(A) Citados por Luciani.- Fisiología Humana. T.1. pag.543.

falta el bocio se ha observado a veces la ausencia de dicha glándula (Curling) (3).

Con la palpación cuidadosa comprobó muchas veces dicha ausencia en los cretinos sin bocio, o cuando menos - disminución de los volúmenes del órgano, que no era perceptible al tacto. No es de extrañar que no exista una semejanza absoluta completa entre el cretinismo y la caquexia estrumipriva, siendo el cretinismo una enfermedad congénita casi siempre hereditaria. Pero de todos modos, la afinidad es lógica, dependiendo ambos de una falta o insuficiencia funcional de la glándula tiroidea.

Después de la iniciativa de los cirujanos suizos, la extirpación del tiroides, en casos de bocio, fue imitada por muchos. Billroth la practicó muchas veces en su clínica de Viena. Los resultados obtenidos por estos difieren de los descritos por los primos Reverdin y por Kocher, tanto en que con frecuencia el cuadro morbosos de la caquexia estrumipriva se desarrolla con lentitud, como por la aparición simultánea de fenómenos agudos de tetania, que frecuentemente conducían a la muerte rápida de los operados. En 53 casos de tiroidectomía total por bocio referidos en 1.892 por Von Eiselsberg (7), ocurrieron 12 casos de tetania, de los que 8 tuvieron una terminación fatal. En 7 casos operados por Mikulicz, murieron 4 por tetania. Como los 13 primeros casos de tetania reunidos por Weiss se presentaron todos en mujeres principalmente jóvenes, - se sacó la falsa conclusión de que éste era un atributo-exclusivo del sexo femenino. Luego se descubrió el error, habiéndose observado casos de tetania también en jóvenes varones por Kocher, Mikulicz, Hicquet, Walkowitsch, etc.(A).

---

(A) Citados por Luciani.-Fisiología Humana.T.1.pag.544.

Si en las mujeres se ha observado con más frecuencia la tetania es debido a que el número de indicaciones quirúrgicas para la práctica de la tiroidectomía era mayor - en el sexo femenino. Estos graves efectos de la tiroidectomía verificada en el hombre, fueron objeto de muchas - discusiones y controversias en el Congreso de Cirujanos - alemanes celebrado en 1.883. A las observaciones de Reverdin, de Kocher, Wölfler y Bardleben se opusieron no pocos casos de extirpación del bocio sin notables efectos morbo sos consecutivos.

b) Resultados experimentales. - Observamos entre tanto, que la confirmación experimental de la gran importancia - fisiológica del aparato tiroiparatiroideo no se hizo esperar, y así, en 1.884, la publicación de dos memorias por Schiff (4), sobre el efecto de la ablación del cuerpo tiroides en el perro, puso en buen animo la solución a los problemas más fundamentales de esta cuestión.

Tras estos hallazgos, una numerosa pléyade de experimentadores en Italia, Alemania y Francia se ocuparon del análisis experimental de este hecho, si bien con resultado incompleto.

Empecemos por describir los fenómenos consecutivos a la tiroidectomía total en el perro, que fueron objeto de las investigaciones más minuciosas. La extirpación completa del tiroides en dichos animales produce efectos no menos complejos y variables que en el hombre. En general - ofrecen una mezcolanza de fenómenos de tetania y de caque xia estrumpriva, resultando mortal casi siempre después de un tiempo variable de 3 ó 4 días a un mes. Mas comunmente, la muerte ocurre entre el 6<sup>o</sup> y 10<sup>o</sup> días. La muer-

te es tanto más rápida cuanto más agudos son los fenómenos de la tetania. Por el contrario, es más tardía cuanto más predominan los fenómenos represores y distróficos de la caquexia.

A los dos o tres días de la ablación completa del aparato tiroparatoideo, los perros empiezan a mostrarse abatidos, lentos y débiles en los movimientos, con tendencia manifiesta a permanecer echados; comen de mala gana, tienen dificultad en la deglución, vomitan y acaban por rehusar completamente la comida. Cuando se les obliga a moverse, muestran temblor fibrilar característico en los músculos de los muslos, de la espalda y del dorso. Estos síntomas se agravan y se complican gradualmente. Se muestran inquietos, aullan, probablemente por sentir dolores, restriegan el hocico por el suelo y por las paredes, se sacuden todo el cuerpo como si sintieran gran prurito cutáneo. Sin embargo, la sensibilidad táctil y dolorosa parece objetivamente disminuida o completamente abolida, mientras que la auditiva se halla conservada.

Al tercero o cuarto día, más frecuentemente al quinto o sexto, se empiezan a observar alteraciones tróficas en la piel, producidas en parte por los roces, dada la insensibilidad cutánea. Aparecen además conjuntivitis y queratitis, primero catarrales, que luego se hacen purulentas si no se pone cuidado en curarlas con desinfectante.

El temblor muscular llega a ser continuo, con lo que se complica la rigidez de los miembros, principalmente de los posteriores, en forma de extensión tónica. Se presentan contracciones crónicas de algunos grupos musculares, especialmente de los maseteros, con fracturas que adoptan el aspecto del trismus, y que a veces se extien-



den más o menos a los músculos de los miembros y del dorso, adquiriendo la forma de verdaderos accesos tetánicos. Los accesos convulsivos se complican con crisis de taquipnea, de corta duración, durante las cuales aumenta la temperatura. A veces, la taquipnea alcanza tal intensidad - que no deja contar los movimientos respiratorios, si no - se adopta el método gráfico. A la taquipnea y a la hipertermia, se asocia generalmente la taquicardia, que puede alcanzar la mayor intensidad, 150 p.m. En cambio, durante los grandes fenómenos convulsivos y taquipnea, el animal adopta un aspecto somnoliento, la temperatura puede descender hasta por debajo de lo normal, e incluso los latidos cardíacos son menos frecuentes que en la normalidad. Estos hechos concordaban con las recientes investigaciones de la época sobre el cambio gaseoso respiratorio, - que demostraron que después de la tiroidectomía está disminuido.

Las numerosas investigaciones practicadas entonces, - y encaminadas a determinar variaciones de la sangre, después de la tiroidectomía, no condujeron a resultados uniformes. Según algunos, disminuye la cantidad de hematíes y de hemoglobina; según otros, casi no sufre alteración. La cantidad de oxígeno fijada por la hemoglobina en los perros tiroidectomizados puede disminuir y permanecer invariable según la naturaleza de los fenómenos morbosos - que dominan en el momento de la investigación. El coeficiente isotónico de los hematíes se muestra algo disminuido, probablemente por las alteraciones del metabolismo. - Las sustancias proteicas del plasma sufren una variación en las relaciones consecutivas. En los primeros días hay disminución de las globulinas y aumento de la serina. En los últimos, en cambio, la serina disminuye mientras que

aumentan relativamente las globulinas. Este hecho depende probablemente del estado de inanición casi absoluta en que vive el perro tiroidectomizado, así como de la albuminuria que frecuentemente se observa en estos casos, por lo cual pasa a la orina una cantidad notable de serina. Además de la albuminuria, se observa con frecuencia glucosuria, con ritmo alternante hasta la muerte.

Estos son los principales fenómenos morbosos que fueron descritos con fines experimentales después de la ablación completa del aparato tiroparatiroideo. Tienen, como pueden apreciar con facilidad, un curso menos agudo que los casos típicos de tetania en el hombre y bastante más rápido que los de la caquexia de Kocher. De esta mayor rapidez en la marcha, depende indudablemente la falta de mixedema en los perros, es decir, la hinchazón por infiltración mucinosa. En perros es excepcional la supervivencia por largo tiempo a la tiroidectomía, pero en aquellos que la hubo se presentaron tardíamente fenómenos tróficos similares a los descritos en el mixedema.

En las tiroidectomías realizadas en monos, con mayor afinidad a la especie humana, se podría esperar en principio una mayor semejanza con los fenómenos morbosos del hombre.

Horsley, en 1.885 (6), reproduce el decaimiento psíquico, la desviación trófica general, los demás descritos en el hombre por los primos Reverdin y que constituyen el síndrome del mixedema post-operatorio. A veces también, como en el hombre, observamos en el mono la tetania que rápidamente conduce a la muerte.

Fenómenos mortales semejantes a los de los perros se

han observado también en gatos, en zorras, etc. En cambio, en algunos herbívoros, como en el conejo, sujeto de muchas investigaciones, no se han observado efectos notables. Examinaremos más adelante la razón de estos resultados negativos. La tiroidectomía en pájaros dió resultados inconstantes (10), y en general los que se comunican son negativos. En los reptiles y en los anfibios resultó manifiesta la importancia del aparato tiroideo. Las salamandras mueren generalmente al cabo de una semana (8); los otros reptiles, al cabo de una tres o cuatro semanas.

c) Función tiroidea.— Después de esta descripción de los fenómenos, la primera cuestión general que se pretende resolver es el precisar bien si los efectos morbosos complejos que se observan después de la ablación de tiroides son verdaderamente consecuencia directa de la falta de la función del órgano glandular, o bien, consecuencias indirectas de los actos operatorios sufridos en el hombre o en el animal. Es preciso anticipar que antes de las observaciones de los primos Reverdin y de Kocher, en el hombre, — que luego fueron confirmadas por Schillen en la experimentación, no existía en esta época a que nos referimos una verdadera doctrina científica respecto a la función, específica del tiroides. Sólo existían hipótesis más o menos gratuitas, o fundadas en observaciones superficiales; sin embargo, entre estas hipótesis que creemos inútiles recordar, existía la formulada ya en 1.791 por Schreger, a la — que no puede negarse cierto fundamento objetivo. Teniendo en cuenta la posición de la glándula situada entre el corazón y el encéfalo, los grandes vasos arteriales que la riegan y el origen de las arterias que conducen la sangre al encéfalo, creyó que el cuerpo tiroides funcionaba como un órgano regulador de la circulación en la región superior —

del cuerpo, principalmente en el cerebro (A). Rush apoyó esta hipótesis de Schreger y explicó el mayor desarrollo del tiroides en la mujer por la mayor predisposición que tiene para las emociones asociadas a la excitación cardiaca. Esta misma doctrina fue continuada con mayor vigor - por Liebermeister en 1.864 (A), quien procuró evidenciar la gran importancia del mecanismo regulador presentado - por el tiroides, en todos los casos en que hay peligro de plétora o de anemia cerebral. En el primer caso, dilatando sus vasos, el tiroides retiene el exceso de sangre que de otra manera se dirigiría al encéfalo; en el segundo, - contrayendo sus arterias, lanza al mismo mayor cantidad - de sangre.

Gujón, en 1.868, adoptó muy artificiosamente una manera de ver afina la de Liebermesiter, sosteniendo que cada aumento de la presión sanguínea encefálica produce un aumento de volumen del tiroides por dilatación vacular pasiva, que determina una compresión sobre las carótidas, impidiendo que la sangre acuda al encéfalo en gran cantidad. Por último, Meuli, en 1.884, intentó dar una nueva base - experimental a la teoría de Schreger-Liebermeister, demostrando con una serie de mediciones practicadas en sí mismo, que la circunferencia del cuello varía sensiblemente con la posición del cuerpo, y que estas variaciones son - mayores a nivel de la región tiroidea (A).

- 
- (A) Tomado de Luciani.-Fisiología Humana T.1.pag.548
  - (A) Citados por Luciani.-Fisiología Humana. T.1.pag.548
  - (A) Citados por Luciani.-Fisiología Humana. T.1.pag.549

Luciani, el fisiólogo italiano, afirma que aunque dispuestos a reconocer y admitir todo cuanto de cierto pueda contener esta doctrina, tal y como fue sostenida por Liebermeister, estamos muy lejos de exagerar su importancia. Evidentemente, la influencia reguladora de la circulación cerebral que a las arterias tiroideas se les atribuye, nada tiene que ver con la función específica del tiroides - como el órgano glandular de secreción interna.

Los Reverdin y Kocher en 1.883(1,2,3), a quienes como hemos visto se debe el haber promovido realmente la investigación fisiológica sobre el cuerpo tiroides como órgano glandular, estuvieron poco felices en sus primeras hipótesis, dirigidas a explicar la caquexia y la tetania estrumipriva observadas en el hombre. Para los Reverdin estos síndromes deben depender de trastornos de la inervación - por las lesiones de los troncos causadas al extirpar el - bocio; en cambio, para Kocher la ligadura de los grandes vasos tiroideos que hay que practicar para extirpar el bocio, determina, de un lado, una notable disminución de la luz de la tráquea, por deficiente riego sanguíneo, y de otro, un desorden en la circulación encefálica por la supresión de la circulación tiroidea. La compresión de la tráquea disminuye el intercambio gaseoso respiratorio e - indirectamente engendra la anemia, la leucocitosis, el estado cretino, etc. El desorden en la circulación cerebral (Liebermeister) determina los fenómenos convulsivos, la - taquipnea y la taquicardia.

Después de las publicaciones de Schiff (4), estas hipótesis, cuyo escaso fundamento veremos pronto, fueron - abandonadas por sus mismos autores. Según Schiff los fenómenos graves que suceden a la tiroidectomía son las con

secuencias directas de la falta de función tiroidea, que consistiría en la secreción interna de una sustancia de naturaleza desconocida que tiene una gran importancia para la nutrición del sistema nervioso. Privado éste de muchas sustancias, se desordena en sus funciones y engendra los fenómenos de la caquexia y tetania estrumipriva. Observó que en los perros resulta inocua la extirpación - de un solo lóbulo, viendo además que si se injerta a un - perro en la cavidad peritoneal el tiroides de otro perro, y después de algún tiempo se le extirpan a este último - los dos tiroides, los fenómenos morbosos se manifiestan tardíamente, y el animal sobrevive por más tiempo a la - operación. Observó que, en general, el tiroides injertado no prospera, sino que se reabsorbe al cabo de algún tiempo. Explico la mayor supervivencia del animal, admitiendo que durante la destrucción del tiroides introducido - en el peritoneo, son absorbidas y conducidas a la circulación sustancias necesarias para la nutrición normal - del sistema nervioso. Opino que el mismo efecto se podría obtener inyectando el jugo de tiroides a un perro - tiroidectomizado, lo que fue demostrado pronto, como veremos, por otros experimentadores. Otro hecho importante, resultado de los trabajos de Schiff, es su demostración de que si se extirpa ambos lóbulos tiroideos a un - perro, en dos operaciones sucesivas, dejando transcurrir un mes entre las dos, no hay ningún efecto morboso. Si el intervalo de ambas operaciones es menor, no se despiertan fácilmente los fenómenos mortales, los cuales se presentan siempre si el espacio se reduce a una semana. Esto sugirió a Schiff la hipótesis de que durante el intervalo entre las dos tiroidectomías, existirían otros órganos de función semejante o idéntica al tiroides, que ejercerían un efecto vicariante. Esta supuesta existencia

de otro órgano que suplicara al tiroides, explicaría, según Schiff, incluso por qué la tiroidectomía total es algunos animales, como los conejos y topos, y alguna vez en los perros, puede resultar inocua. Examinando el valor de esta hipótesis, observamos que el primer hecho en que se fundó fue contradicho enseguida por las investigaciones experimentales que en aquella época realizaron Sanquirico y Canalis (A), quienes obtuvieron constantemente efectos mortales con la extirpación del tiroides en los perros, en dos tiempos, fuese cual fuese el intervalo entre la primera y segunda operación, observando además otro hecho inexplicable en apariencia y cuya importancia veremos enseguida. La extirpación de la mitad superior de ambos tiroides resulta mortal en los perros, mientras que es inocua la de las dos mitades inferiores. Inmediatamente después de las publicaciones de Schiff, Colzi repitió las experiencias en el laboratorio de Luciani, con el objeto exclusivamente quirúrgico de ver que mínima porción de órgano era necesario conservar en los perros evitando así la aparición de fenómenos de lo que se llamaba entonces tetania estrumipriva. Los resultados de sus investigaciones, publicados en el año 1.884 (5), demostraron que basta conservar medio tiroides y hasta la mitad de un lóbulo para salvar a los perros de la muerte; sin embargo, en estos casos se dan con frecuencia fenómenos pasajeros de insuficiencia funcional.

La violencia de los fenómenos de tetania observados en perros robustísimos, operados con una técnica quirúrgica perfecta como la de Colzi de extirpación completa de -

---

(A) Citado por Luciani.-Fisiología Humana.T.1.pág.550

los dos lóbulos de tiroides, hicieron sospechar a Luciani que todo el síndrome morbosó dependía de la autointoxicación, naciendo la teoría del órgano como desintoxicador. Para apoyar esta hipótesis, aconsejó a Colzi que realizase la transfusión directa recíproca de la sangre entre dos perros, uno operado que se hallaba en el período más agudo de la tetania y el otro perfectamente sano. Uniendo cánulas de vidrio enlazadas con tubos de gomas a sendos vasos de los perros, los sistemas vasculares de ambos animales cambiaban recíprocamente el contenido sanguíneo, de modo que a los pocos minutos la sangre de cada animal se debería haber mezclado con la del otro. Por experimentos anteriores realizados por Luciani, se sabía que podía prolongarse sin inconvenientes la trasfusión sanguínea recíproca durante más de media hora, tiempo más que suficiente para que la masa total de sangre de ambos animales experimente los efectos fisiológicos del tiroides del perro sano, sin duda sabiendo que medio tiroides es suficiente para cada animal.

Los efectos obtenidos en este experimento, realizado repetidas veces por Colzi, fueron los que Luciani presumía. Suspendida la transfusión tras 20 minutos a media hora, el perro sin tiroides ya no ofreció los fenómenos de tetania y pareció hallarse otra vez en el mismo estado del día en que había sufrido la operación. Esta desaparición más o menos completa de los fenómenos morbosos, no dura más que 2 ó 3 días, pasados los cuales, se presentan nuevamente con la misma violencia que antes y conducen rápidamente a la muerte del animal. El perro normal se mostró abatido durante algunas horas después de la transfusión, pero no tardó en mejorar de su estado.

Estos resultados, obtenidos por primera vez en el La-



boratorio de Luciani, permitieron en un principio la demostración de la doctrina preconcebida, según la cual el tiroides cumple una función antitóxica, doctrina esencialmente distinta a la de Schiff, a la que debían de dar plena confirmación las investigaciones sucesivas.

En la sesión médico-física de la Academia de Florencia, en el año 1.884, Luciani formuló el siguiente concepto doctrinal, basándose en los resultados de Colzi. La función de la secreción es la de sustraer a la sangre, y seguramente destruir, un producto de consumo de los tejidos que - tiende lentamente a acumularse en ella y capaz, una vez - acumulado, de reproducir una especie de autointoxicación - análoga a la uremia consecutiva a la extirpación bilateral de los riñones. Para el cumplimiento de esta función depuradora, no es necesario todo el tiroides sino que podrá - bastar la mitad o la cuarta parte del mismo.

Más tarde, en el año 1.898, para explicar los efectos de la tiroidectomía, formuló Cyon una nueva hipótesis (16), sugestiva a primera vista pero que comparada con los múltiples hechos bien comprobados en el análisis experimental, descubre claramente muchos lados artificiosos y vulnerables. Intentó la fusión de la antigua teoría de Schreger-Liebermeister con la reciente, que atribuía al tiroides una función secretora antitóxica, es decir, encaminada a alejar una materia tóxica para el organismo entero y especialmente para el sistema nervioso. Esta hipótesis se resume en - las siguientes proposiciones:

a) La función de la glándula tiroidea consiste en formar e introducir en la sangre una sustancia especial, destinada a activar o a mantener elevado el tono funcional -

de los centros nerviosos reguladores de los latidos cardíacos. Esta sustancia sería la yodotirina, descubierta por Baumann en las sustancias activas del tiroides. A medida que se forma la yodotirina por la actividad de los epitelios glandulares, las sales de yodo que circulan por la sangre, que tienen según las investigaciones realizadas por Barbera una acción paralizante sobre el aparato regulador de los movimientos del corazón, son sustraídas de la circulación y hechas inocuas, entrando en combinación orgánica.

b) Por medio de los nervios depresores y de los ramos cardíacos de los recurrentes, el corazón ejerce un dominio directo sobre la función tiroidea, determinando la función de la cantidad de yodotirina necesaria para su actividad normal.

c) La glándula tiroides, situada en la entrada de la carótida en el cráneo, se opone a que vaya al cerebro un exceso de sangre, conduciendo a través de sus vasos en breve tiempo una gran cantidad de sangre. Esta actúa, por tanto, como un circuito secundario de poca resistencia. Esta función reguladora de la actividad o circulación cerebral que se atribuye al tiroides, también está dominada por el corazón, por medio de los depresores, pudiendo determinar la dilatación activa de las arterias tiroideas disminuyendo la cantidad de sangre que fluye hacia el cerebro. Esta teoría, que Luciani describe como gran artificio, y a todas luces lo es, tiene poca base experimental.

Hemos visto que la primera demostración genérica de la doctrina que considera los efectos de la tiroidectomía como fenómenos de autintoxicación por la acumulación en la

sangre de productos catabólicos de los distintos tejidos, se obtuvo por los resultados de las transfusiones recíprocas directas entre los perros, uno sin tiroides, normal - el otro, verificadas por Colzi en el Laboratorio de Luciani. ("La consecuencia que saqué de la función protectora antitóxica de la glándula tiroides -habla Luciani- era demasiado importante para que muchos experimentadores no repitiesen y variaran las investigaciones según la dirección trazada").

El primero en comprobar los mismos hechos observados por Luciani y Colzi, fue Rogowistsch (A), que en el año - 1.888 inyectaba en la yugular de un perro normal, o bien de un perro en el que media hora antes se le hubiera extirpado el tiroides, sangre desfibrinada extraída de un perro en plena caquexia y tetania estrumipriva. A medida que se inyectaba esta sangre por el muñón central de la vena, dejaba salir por el periférico igual cantidad de sangre. En el perro normal este cambio de sangre no ocasionaba ningún fenómeno morboso; en cambio, en el perro tiroidectomizado producía inmediatamente una manifiesta agitación, con temblor fibrilar de algunos músculos. Al cabo de poco tiempo estos fenómenos se desvanecían, siguiendo un completo bienestar que persistía hasta el comienzo de los efectos generales de la tiroidectomía. Fano y Zanda (11), a diferencia de Rogowistsch, obtuvieron los fenómenos primeros - pasajeros de la caquexia estrumipriva en perros normales, a los que inyectaban probablemente mayor cantidad de sangre de un perro tiroidectomizado. En cambio, inyectando a este último previamente sangrado, la sangre desfibrinada de perro sano, obtuvieron constantemente el resultado de

---

(A) Citado por Luciani.- Fisiología Humana. T.1. pag.553.

Colzi (5), es decir, la atenuación hasta la suspensión durante uno o dos días, de los fenómenos morbosos; el mismo efecto lograron inyectando después de una sangría una solución de cloruro sódico al 0,75%. Finalmente, en un perro tiroidectomizado de algunos días, pero que todavía no presentaba fenómenos morbosos, lograron provocar todo el cuadro de caquexia y tetania estrumipriva con la inyección en dovenosa de sangre desfibrinada de un perro que se hallaba en plena caquexia y tetania (A). Todos estos experimentos de la trasfusión recíproca y del cambio de sangre normal, sangre alterada o viceversa o de sustitución parcial con solución isotónica de cloruro sódico, fuera en perros sanos o en perros tiroidectomizados, parcial o totalmente, en seguida o pasado algún tiempo de operado, fueron repetidos metódicamente y muchas veces por Lusena en 1.889 - (18), quien obtuvo una amplia confirmación de los resultados de los autores previamente citados. Gley, en 1.895, tuvo la feliz idea de comparar el grado de toxicidad del suero de la sangre de un perro con el de un perro en estado de caquexia y tetania estrumipriva, inyectando dichos sueros en ranas, conejos de Indias y conejos, llegando al resultado de que la toxicidad del suero del perro tiroidectomizado respecto a la del perro normal, se manifiesta en dichos animales con una fenomenología distinta y más aguda, es decir, con gravísimos efectos convulsivos. Baldi, inyectando el suero de perro tiroidectomizado en las venas de perros normales, obtuvo siempre resultados negativos, pero es evidente que esto depende de la escasa cantidad de suero inyectado, que jamás excedió de 20 c.c. de inyección. En efecto, los experimentos posteriores de Lusena, que inyectó bastante mayor cantidad de suero, dieron

---

(A) Citados por Luciani.- Fisiología Humana. T.1. pag. 554.

resultados positivos bastante convincentes. Siguiendo con la misma teoría de la autotoxicidad, se demostró, que la toxicidad de la orina de los animales privados del tiroides también estaba aumentada en relación con la de los animales sanos; este hecho, negado primeramente por Alonso, fue demostrado perfectamente por Gley y confirmado por otros (A). Partiendo de este hecho, que demuestra que las sustancias tóxicas acumuladas en la sangre después de la tiroidectomía son eliminadas del organismo por el riñón, se sospechó que la intoxicación consecutiva a la tiroidectomía ocurría por un proceso análogo a aquél por el que se produce la uremia, tanto más, cuanto que la sintomatología de ésta no es menos varia y presenta no pocos puntos de contacto con la caquexia estrumipriva. Para evaluar este concepto, se llevó a cabo en el Laboratorio de Luciani el llamado lavado de sangre en perros tiroidectomizados, inyectando repetidas veces en las venas una solución isotónica de cloruro sódico, en gran cantidad, con la finalidad de aumentar la secreción urinaria y acelerar la eliminación de todos los productos tóxicos acumulados en ella. Obtuvieron un resultado idéntico al observado por Fano: después de cada inyección los fenómenos morbosos se atenuaban, o desaparecían completamente por algún tiempo. Este paro temporal de todo síntoma estaba íntimamente unido al aumento de la diuresis, y por lo tanto al funcionamiento de los riñones. Cuando éstos están alterados y no eliminan con suficiente rapidez el exceso de líquido inyectado, no se presentaba la suspensión de los síntomas de caquexia. Otro hecho importante resulta de las investigaciones de Dutto y Lo Monaco (12), quienes practicando análisis metódicos de la orina, hallaron en los perros tiroidectomizados una disminu-

---

(A) Citado por Luciani.- Fisiología Humana. T.1. pag.556.

ción en la eliminación de las sustancias nitrogenadas de consumo, las cuales se acumulaban en el organismo, y que el lavado de la sangre hacía cesar en seguida todo síntoma de caquexia estrumipriva, porque determina la eliminación renal de dichos productos nitrogenados retenidos y acumulados en el organismo. Del conjunto de estos resultados experimentales salió reforzada para Luciani su hipótesis, según la cual, las sustancias tóxicas que determinan la caquexia y la tetania estrumipriva, son productos catabólicos o de consumo de los tejidos, es decir, que tienen el mismo origen y están representados, por lo menos en parte, por los mismos materiales urinosos. Que estas sustancias tóxicas sean originadas en notable cantidad por el músculo, que representa en el organismo tejido que prepondera en gran cantidad sobre los demás, parece poderse deducir de algunos resultados experimentales que realizaron Vassale y Rossi en 1.893 (9), quienes estudiaron el grado de toxicidad del jugo obtenido de músculos de perros normales, comparativamente con el de perros sacrificados en plena caquexia y tetania estrumipriva. El jugo muscular de perros sanos dió resultados negativos; en cambio, el jugo muscular de perros tetánicos, inyectado en las venas de perros normales o privados recientes del tiroides, provocó síntomas gravísimos, anorexia, vómitos, contracciones fibrilares y, por último, accesos convulsivos.

d) Experiencias con trasplantes.- La idea de Schiff al intentar el trasplante y el injerto del tiroides para obviar los efectos mortales de la tiroidectomía, abre una gran vía de investigación, interesante desde los puntos de vista fisiológico y terapéutico. Habiendo demostrado que los injertos preventivos intraperitoneales del tiroides son capaces de prolongar la vida de los perros tiroi-

dectomizados, era natural que inmediatamente se pensase en sacar partido de ello para oponerse a las consecuencias - gravísimas de la tiroidectomía total en el hombre, así como para intentar la curación del mixedema espontáneo. - Bircher es el primero que en 1.889 injertó en el vientre de una operada de bocio, que presentaba los fenómenos de caquexia, un trozo de tiroides humano, observando una mejora temporal, que se repitió algunos meses después al - renovar el injerto (A).

Horsley intentó la curación de un mixedema espontáneo, injertando debajo de la piel, o en el peritoneo, tiroides de oveja o de mono que histológicamente eran similares al del hombre. Los resultados obtenidos fueron animadores, tanto, que en breve tiempo este método de tratamiento fue imitado por muchos, entre ellos Lannelongue, Betancourt, - Serrano, etc. Pero los resultados más interesantes fueron obtenidos por Eiselberg, que repitió los experimentos de - Schiff en gatos, trasplantando en el espesor de la pared - abdominal un lóbulo extirpado, y pasado un mes, cuando podía suponer que el injerto se había adherido, extirpaba -- el otro lóbulo. Entre los varios gatos operados por este procedimiento, cuatro sobrevivieron por mucho tiempo sin - presentar jamás el menor fenómeno morboso. A los tres meses del trasplante, Eiselsberg descubrió la glándula trasplan- tada y vio que se había unido mediante adherencias vascula- res; la extirpó de nuevo y comprobó con el microscopio una estructura glandular normal. A los dos días de esta última operación, los animales fueron atacados de un tetania agu- da con terminación rápidamente mortal. Aunque ocurra con

---

(A) Citado por Luciani.- Fisiología Humana. T.1. pag. 556.

rareza, es pues posible la adherencia del tiroides trasplantado en un terreno distinto al normal. Esto nos parece un experimento crucial, que quita toda importancia y solidez a la exageradamente ingeniosa doctrina de Cyon, fundada todavía en especiales relaciones nerviosas y vascularización del tiroides (A).

e) Experiencias terapéuticas. - Fallida la curación radical del mixedema espontáneo y post-operatorio mediante los injertos tiroideos, por la extrema dificultad en el logro de estos trasplantes, Eiselsberg tradujo a la práctica la proposición de Schiff, preparando el jugo tiroideo e inyectándolo debajo de la piel de los animales tiroidectomizados (7). Los resultados fueron muy poco animadores, ya fuera por el sitio de inyección, ya sea por la cantidad del jugo inyectado. Más afortunado fue Vassale (9), que en 1.890, independientemente de Von Eiselsberg y teniendo en cuenta la mayor rapidez y eficacia curativa de algunos fármacos introducidos directamente en las venas, inyectó en éstas gran cantidad de jugo tiroideo en perros tiroidectomizados, y comprobó la acción útil, aunque transitoria, de tales productos. Estos resultados fueron confirmados plenamente por Gley y aplicados con gran ventaja por Murray en un caso de mixedema espontáneo y en monos privados de tiroides. Pasado un año del primer caso de mixedema tratado por Murray, otros autores sustituyeron las inyecciones endovenosas tiroideas por la administración del tiroides oral, como Howitz, método sencillo al alcance de todos, fácil de dosificar y del que obtuvieron efectos curativos sorprendentes en caso de mixedema, demostrando a la vez que los principios activos del jugo tiroideo no son descom

---

(A) Citados por Luciani.- Fisiología Humana.T.1.págs.556-57.



puestos por el jugo digestivo (A).

"Los efectos bienhechores de las inyecciones o de la ingesta, ocurren probablemente porque se halla facilitada la eliminación de los productos tóxicos acumulados en la sangre". Insiste Luciani en su teoría de la autointoxicación y dice que después de la inyección de jugo tiroideo el animal, de ordinario, bebe agua, a veces en gran cantidad; en seguida orina abundantemente y luego se restablecen las condiciones normales, encontrándose bien durante 24 horas. Luciani insiste en la idea de que el animal bebe agua para lavar el organismo con la gran cantidad de orina que después emite, deshaciéndose de un tóxico que se había acumulado antes en los tejidos y en la sangre, afirmando que normalmente la secreción tiroidea tiene por función activar directa o indirectamente la secreción renal. Otro argumento en apoyo de esta manera de ver, se deriva de las investigaciones de Godard y Slosse realizadas bajo la dirección de Heger (A), según las cuales el jugo tiroideo tiene una acción linfagoga análoga a las que manifiestan los linfagogos de la segunda categoría de Heidenhain, que atrayendo agua del producto de consumo de los tejidos a los espacios y vasos linfáticos y a la sangre, provocan indirectamente la diuresis.

f) Sustancias tiroideas. - Según Luciani, desde el punto de vista fisiológico estos resultados demuestran que la acción protectora del tiroides depende de la naturaleza específica de la sustancia química que contiene, que normalmente pasa a la sangre por secreción interna conti-

---

(A) Citados por Luciani.- Fisiología Humana. T.1. pag.557.

(A) Citados por Luciani.- Fisiología Humana. T.1. pag.558.

nua. Por ello, muchos se dedicaron a la investigación y determinación de dicha sustancia mediante análisis químicos del jugo tiroideo. Estas tentativas condujeron a resultados interesantes, aunque insuficientes para la solución del difícil problema. Notkin, en 1.895, preparó de un tiroides de ternera una sustancia especial que llamó tireoproteína, que inyectada en el perro privado recientemente de su tiroides, determina fenómenos de tetania que luego cesan para repetirse a cada nueva inyección; dedujo por lo tanto, que esta sustancia, que normalmente el tiroides recogía y hacía inocua, es la que determina la autointoxicación consecutiva a la tiroidectomía. Además de esta tiroproteína, aisló Notkin del extracto tiroideo otra sustancia no definida, a la que denominó tireogommina, la cual obraría sobre la primera, transformándola en sustancia inocua y además necesaria para la nutrición del organismo (A).

En efecto, inyectando simultáneamente la la tireoproteína y la tireogommina, logró neutralizar los efectos nocivos de la primera sustancia. Estos resultados, que parecen tan notables, no fueron que se sepa repetidos y confirmados por otros experimentos. Frankel sostuvo que el principio activo de la sustancia coloidea, que como hemos visto representa la secreción que el tiroides vierte en el sistema linfático y sanguíneo, está representado por una mucina que obtuvo del extracto acuoso del tiroides hervido y filtrado y que él llamó tireocantitoxina, a la que supone capaz de impedir los fenómenos de caquexia, inyectada en perros privados del tiroides (A).

---

(A) Citados por Luciani.- Fisiología Humana. T.1. pag.558.

(A) Citado por Luciani.- Fisiología Humana. T.1. pag. 558.

Estas investigaciones se abandonaron apenas aparecieron los trabajos de Baumann, quien, en 1.896, logró el descubrimiento de yodo en el tiroides, lo que hizo pensar en el hallazgo del principio activo del tiroides en un compuesto orgánico de yodo al que se dió el nombre de yodotirina - (13,14,15). Baumann, con Ross y Goldmann, Hofmeister, Hildebrandt e Irsai, sostuvieron que la yodotirina introducida en las venas puede compensar la función del tiroides - cuando éste se extirpa. En cambio, las investigaciones de Gottlieb, Wormser y Puglise negaron esta acción sustitutiva de la yodotirina. Según Wormser, esta sustancia no es capaz de impedir la producción de un acceso de tetania ni de combatir un acceso ya iniciado. En cambio, mediante la glándula completa se podían impedir los accesos de tetania y prolongar la vida de los perros privados del tiroides, - como demostró por primera vez Vassale, tanto si se administra por la boca, como si se inyecta en las venas en forma de extracto en cantidad suficiente (A).

En contra de la teoría de Baumann, Luciani, fiel a su idea, antepone otros hechos, según los cuales el tiroides del perro, después de la alimentación cárnea, o no contiene yodo o lo contiene en escasísima cantidad. En el tiroides del cerdo rara vez se halla yodo, muy escasamente en el de la oveja y el caballo. El mismo tiroides humano no contiene constantemente, según el propio Baumann, yodo. - Las investigaciones más recientes de Neumeister y Malther, en 1.897, demuestran que frecuentemente falta el yodo en el tiroides de los adultos y los niños y que mientras los del carnero y cerdo contiene de 5 a 0,9 mlg. por gr. de glándula seca, los del perro, caballo y ternera no lo con

---

(A) Citado por Luciani.- Fisiología Humana. T.1. pág. 559.

tienen o sólo indicios. No puede ser por tanto, según deduce de estos experimentos Luciani, la yodotirina el principio activo que se busca, aun siendo probable que el yodo, que en pequeñísima cantidad se introduce con los alimentos vegetales, sea absorbido y fijado en forma orgánica por la glándula tiroides, ya que se ha observado, en efecto, que el yodo aumenta en el tiroides después del uso medicinal de los yoduros y del yodoformo. Fundándose en simples argumentos de analogía, Bunge, en 1.898, emitió la hipótesis de que la sustancia protectora antitóxica segregada por el tiroides, consistía en un compuesto albuminoide débil del grupo de los enzimas, que tienen la propiedad de producir grandes efectos en escasísimas dosis. Vertido en la sangre, junto con la sustancia coloide, este enzima tendría la propiedad de influir en el metabolismo o cambio material del organismo (A).

Vemos, por consiguiente, que a finales del siglo pasado, la teoría predominante es la de la autintoxicación, - aunque empiezan a surgir las bases químicas para explicar la fisiología del tiroides.

g) Relaciones interorgánicas. - Surgen por la misma época, hacia finales del siglo pasado, una serie de autores - que demuestran también que no existe ninguna relación funcional entre el tiroides y el bazo. Sin embargo, Zanda puso de nuevo la cuestión sobre el tapete, afirmando que la tiroidectomía verificada en el perro un mes después de la esplenectomía, no es mortal. Si este resultado se hubiese confirmado, hubiese tenido una gran importancia la hipótesis imaginada por Zanda, según la cual el bazo actúa-

---

(A) Citados por Luciani.- Fisiología Humana. T.1. pag. 559.

ría como órgano de suplencia del tiroides. Pero los los experimentos posteriores realizados por el mismo Schiff y otros, demuestran claramente que los perros y gatos esplenictomizados y tiroidectomizados al cabo de un mes experimentan los efectos de la última operación igual que los que no han sido privados de su bazo. Tampoco tuvieron mejor suerte los trabajos encaminados a mostrar la relación funcional entre el tiroides y el timo. Más importantes, sin embargo, fueron las investigaciones encaminadas a demostrar si existía una cierta relación funcional entre el tiroides y la proción glandular de la hipófisis cerebral o glándula pituitaria.

h) Paratiroides. - Débese a Gley haber llamado la atención de los experimentadores sobre la importancia de las glándulas paratiroides, descubiertas por Sandstrom (8). - A la par que el tiroides, extirpó en los conejos las paratiroides y vió que en este caso morían con fenómenos de tetania, aun cuando la extirpación de las paratiroides se hiciese un mes después de la del tiroides. Cuando extirpaba en los conejos únicamente las paratiroides no provocaba ningún fenómeno morboso. Concluyó que las paratiroides sólo adquieren gran importancia después de la extirpación del tiroides, porque probablemente su misión es substituirle. Se convenció de esta su hipótesis, observando que al mes de la extirpación del tiroides, las paratiroides se hallaban hipertrofiadas y modificaban su estructura aproximándose a la del tiroides, siendo como tiroides embrionarios, destinados a suplir las deficiencias funcionales. Obsérvese en estos estudios la falacia y lo incorrecto de su práctica, desde el punto de vista quirúrgico.

En colaboración con Phisalis, el propio Sandstrom -

practicó sucesivamente los mismos experimentos en perros y concluyó también que estos animales sobreviven a la extirpación completa del tiroides cuando se tiene cuidado de respetar y dejar en su sitio las paratiroides y que los fenómenos de tetania se presentan indefectiblemente cuando se extirpan además estas últimas, hecho que tiene ya una base mucho más científica. Según Gley (8), cuando sólo se extirpan las paratiroides, no se obtienen fenómenos morbosos, probablemente porque estos autores las extirpaban incompletamente. Esto lo afirmó más en su hipótesis de la función supletoria. Luego la idea fue combatida por una serie de autores, que comprobaron las observaciones de Gley, referentes a las modificaciones estructurales de las paratiroides, después de la ablación del tiroides, pero Rousseau en 1.896, confirmó el notable aumento de las paratiroides después de la tiroidectomía y muchos se inclinaron a adoptar la opinión de Gley a cerca de esa función supletoria (A).

Las minuciosas investigaciones de Vassale y Generali (9) hicieron que la teoría de Gley cayera en descrédito y con ello apareció la necesidad de conceder a las paratiroides una importancia funcional específica distinta y aún mayor que la del tiroides. Estos dos experimentadores, extirparon solamente las paratiroides a numerosos perros y gatos y vieron que sucumbían rápidamente, los gatos al 5<sup>o</sup> día de operados, los perros antes, es decir, mucho más rápidamente que cuando se hacía la extirpación completa de tiroides y paratiroides. Algunas veces vieron sucumbir animales, incluso después de la ablación incompleta de la glándula paratiroides, cuando se dejaba solamente una, lo que ocurre generalmente en perros que poseen habitualmen-

---

(A) Citado por Luciani.- Fisiología Humana. T.1. pag.561.

te más de cuatro paratiroides. Normalmente los animales sobreviven a la paratiroidectomía parcial, presentando ligeros fenómenos morbosos transitorios. Los síntomas son análogos a los de la tiroparatiroidectomía, y consisten - en fenómenos agudos de tetania estrumppriva, rápidamente - mortal, o bien, ligera y transitoria según que la paratiroidectomía sea completa o parcial. Cuando la paratiroidectomía parcial se asocia la tiroidectomía completa, se presentan los fenómenos crónicos de caquexia estrumppriva. Dada su notable importancia, pronto fueron repetidos y confirmados en Francia por Moussu, y de cuatro perros operados por él de paratiroidectomía total, tres murieron de - tetania en los 7 primeros días y el cuarto sobrevivió por que poseía, como se observó en la necropsia, una quinta - paratiroides supernumeraria.(A)

Estas investigaciones que se repitieron después por - numerosos grupos de autores en distintos países, fueron - confirmando estos hechos; algunos de ellos, sin embargo, - no lograron diferenciar claramente la clínica de la paratiroidectomía y, debido a ello, admitieron como infundada la sospecha de Vassale y Generali de que en la extirpación de la paratiroides sola, la muerte sobrevenga con más rapidez que después de la tiroparatiroidectomía.

Lusena en cambio, basado en una gran serie de investigaciones comparativas en perros(18), tendió a demostrar - que lo característico de la tiroparatiroidectomía es el - intervalo entre la muerte y la operación, que es de 10 días por término medio, al contrario que en la paratiroidectomía, donde el cuadro es de tetania y el tiempo entre la -

---

(A) Citado por Luciani.-Fisiología Humana.T.1.pág.561.

operación y la muerte es en general de 3 días. La extirpación del tiroides, comprendidas las dos paratiroides - llamadas por él internas, que como hemos visto están englobadas, no es mortal si se conserva la perfecta nutrición de las que él considera paratiroides externas, cuando se respetan. Para confirmar mejor que la presencia del tiroides agrava el síndrome morbosus de la paratiroidectomía total, Lusena tuvo la feliz idea de extirpar el tiroides en perros ya privados de la paratiroides y próximos a morir de tetania y vio atenuarse progresivamente los fenómenos convulsivos y poco a poco entrar el animal con un estado de relativo bienestar prolongando el curso de la enfermedad mortal. Se pueden atenuar también los efectos - de la paratiroidectomía con la llamada terapia substitutiva, es decir, con las inyecciones hipodérmicas, o mejor - endovenosas, de extracto acuoso de glándulas paratiroides exclusivas. Estas investigaciones las hicieron Moussu y Lusena casi simultáneamente. Moussu demostró que además de suspender dichas inyecciones los fenómenos tetánicos, producen una prolongación sensible de la vida animal. Lusena añadió a este resultado que con las inyecciones de jugo tiroideo puro no se observa ninguna bienhechora influencia sobre el síndrome de la paratiroidectomía o de la tiroparatiroidectomía y que la inyección de jugo preparado con tiroides de un perro tetánico por paratiroidectomía, agrava los síntomas de la tiroparatiroidectomía. Este último resultado sólo se ha observado en un experimento, de aquí que merezca confirmarse con nuevas investigaciones. Por último, Lusena había comprobado, valiéndose de la transfusión recíproca o de la sustitución parcial - con solución isotónica de cloruro sódico, que los fenómenos de la tetania en la paratiroidectomía pueden suspender o atenuarse como en los de la tiroparatiroidectomía. Tanto



en un caso como en otro, existen pues sustancias tóxicas en la sangre de los animales operados (A).

Todos estos interesantes fenómenos adquiridos en aquella época acerca de la gran importancia funcional de las paratiroides, aportaron entonces una nueva luz sobre muchos hechos que habían quedado a oscuras y que atenuaban el valor de las procedentes conquistas respecto a la fisiología del tiroides y de las paratiroides. Podemos ahora, - dice Luciani en 1.897, darnos cuenta de por qué los conejos y otros animales sobreviven constantemente a la extirpación completa del tiroides y por qué a veces sobreviven también los perros en los que se ha llevado a cabo con resultado positivo el mayor número de investigaciones. Esto depende, evidentemente, de que las paratiroides, constantemente en los conejos y a veces en los perros, están absolutamente separadas del tiroides y quedan por tanto en su sitio cuando se practica la tiroidectomía.

También se puede explicar por qué en el hombre, después de la extirpación del bocio, comunmente solo, se presentan los fenómenos, de marcha lenta, de caquexia estrumipriva o mixedema post-operatorio y en otros casos más raros han sido observados, en cambio, los fenómenos agudos de tetania. Antes de las investigaciones sobre las paratiroides, estas dos formas morbosas, esencialmente distintas, eran consideradas como dos grados diferentes de proceso idéntico, debido a la abolición de una sola glándula, el tiroides. De ahora en adelante, en esta época ya, se considera la caquexia estrumipriva como efecto de la deficiencia funcio-

---

(A) Citados por Luciani.-Fisiología Humana.T.1.pág.563

nal del tiroides y la tetania como efecto del cese de la función paratiroidea. Cuando el cirujano extirpa el bocio según el método subcapsular, las más de las veces respeta a la paratiroides inferior, que está separada de los lóbulos tiroideos. Pero en ocasiones las paratiroides inferiores se ven comprendidas en la ablación del bocio al estar unidas al cuerpo del tiroides. Los cirujanos de aquella época cuando realizaban la tiroidectomía, muchas veces extirpaban en una pieza tiroides y paratiroides; ello daba lugar al síndrome mixto, que en un principio sirvió para sentar la doctrina de síndrome único al mixedema post-operatorio y a las crisis de tetania. Dice Luciani, que algunas veces puede sobrevivir la tetania transitoria e intercurrente, como ejemplo de una insuficiencia funcional paratiroidea. Esto ocurriría cuando queda en su sitio, al hacer la operación una sola paratiroides inferior. Para evitar cualquier efecto morboso es necesario que en la extirpación del bocio los cirujanos respeten no sólo - las paratiroides superiores, sino también las partes inferiores del cuerpo tiroides, opinión muy en boga entre los operadores de la época.

i) Relación tiroides-paratiroides. - Respecto a las relaciones o correlaciones existentes entre las funciones del tiroides y de la paratiroides, las opiniones de aquella época hasta entonces emitidas, fueron discordantes, - como ya hemos visto anteriormente. Gley, una vez más, se inclinó a admitir la existencia de una asociación funcional entre las dos categorías de glándula con el concepto de que las paratiroides preparan una sustancia que luego es recogida por el tiroides y vertida a la circulación. - En cambio para otros, como Vassale y Generali, ambas funciones glandulares serían independientes y específicamente

distintas una de otra. El tiroides tendría una función - esencialmente trófica, es decir, segregaría sustancias necesarias para la buena nutrición general del sistema nervioso y esquelético; en cambio, las paratiroides tendrían una función antitóxica, es decir, neutralizarían o facilitarían la emisión de sustancia tóxica. Pero, ¿Como esplicar el hecho sospechado por Vassale y bien demostrado por Lusena, de que después de la simple paratiroidectomía los síntomas nerviosos convulsivos sean más graves y conduzcan más rápidamente a la muerte, que después de una tiropara- tiroidectomía en la cual el síndrome es menos grave y de marcha más lenta? Para darse cuenta de esta diferencia, Lusena juzgó necesario que en los perros privados solamen- te de la paratiroides, la cantidad de sustancias tóxicas que circulan en la sangre fuese mayor que después de la - tiroparatiroidectomía completa. Luego creyó que el tiroi- des tenía normalmente la posibilidad de substraer siempre la llamada materia peccans, de naturaleza desconocida, para verterla de nuevo transformada y hecha inocua; y que - esta capacidad antitóxica del tiroides era dependiente de la función normal de las paratiroides, de modo que quita- das estas últimas, circulaba mayor cantidad de sustancias tóxicas por la sangre. Si al extirpar las paratiroides, - el tiroides ya no es capaz de substraer de la sangre o - transformar esta materia, no se comprende por qué su ex- - tirpación debería disminuir los síntomas de la autointoxi- cación.

Vassale (9), supone que la función específica de la - glándula tiroides, consiste en verter a la circulación - una secreción que excita y provoca el metabolismo general. En efecto, el mixedema consecutivo a la deficiencia funcio- nal del tiroides está representado por un conjunto de fenó-

menos que indican de forma manifiesta un retardo y una perversión en el recambio material. La acción terapéutica - del jugo tiroideo o la ingesta de tiroides en el mixedema espontáneo post-operatorio, está determinada por fenómenos de aceleración de dicho recambio. Las paratiroides, en - cambio, poseen una función específica antitóxica, seguramente porque introducen en la circulación una secreción - que acelera la eliminación por vía renal de los productos de consumo de los tejidos que, probablemente, constituyen la materia peccans. La tetania consecutiva a la paratiroidectomía es una consecuencia necesaria del acúmulo de los productos de consumo, debido al cese de la función paratiroidea, y la acción curativa del jugo paratiroideo es la comprobación de que la paratiroides contiene sustancias protectoras antitóxicas; dicho esto, se comprende perfectamente, según Luciani, que la paratiroidectomía sólo determine una autointoxicación menos aguda y de curso más lento. En el primer caso, siendo activo el metabolismo general - por la presencia del tiroides, es mayor la cantidad de - sustancias tóxicas que se acumulan en sangre; en el segundo, en cambio, es menor.

En apoyo de estos conceptos, Vassale (9) aduce los siguientes hechos: los fenómenos de tetania paratireopriva son más graves en los animales jóvenes que en los viejos; los fenómenos son más agudos y matan mucho antes al animal si éste come mucho después de la operación, especialmente carne. El ayuno atenúa el síndrome morbosos que sigue a la tiroparatiroidectomía. En los animales privados solamente de paratiroides, siendo normal el recambio material, la - cicatrización de la herida del cuello ocurre regularmente por primera intención; en cambio, en los animales privados de todo el tiroides, es difícil, dada la lentitud de dicho .

cambio a pesar de todas las precauciones antisépticas, ob tener una curación de la herida per primam.

Nuestro compatriota el Dr. Gómez Ocaña, que repitió - prácticamente todos los experimentos de los autores ya ci tados, aportando algunos originales y dedicando una gran atención en esta época al estudio de las glándulas despro- vistas de conducto excretor, especialmente del tiroides, publicó una serie de trabajos recomendables para la com- prensión de las ideas que sobre la fisiología de este ór- gano se tenían entonces (19). En conjunto, podemos resu- mir su trabajo, a nuestro modo de ver extraordinariamente brillante para aquella época, de la siguiente forma: la - secreción interna del tiroides produce una sustancia que es vertida normalmente en la sangre. Su falta de produc- ción determina graves transtornos nutritivos y nerviosos que acaban con la vida en un período de duración variable. La producción normal de una sustancia de tipo coloideo - continua esta hipótesis. La lesión o la extirpación del tiroides lleva a la muerte por un modo agudo o crónico y caquético. Respecto a la hipótesis formulada para expli- car la acción del tiroides, Gómez Ocaña no cree en la su- puesta acción antitóxica de la secreción interna, ni admi- te como definitiva la suposición de que ésta influye en - el metabolismo general y sobre todo en el de las substan- cias proteicas. En cambio, acepta que la tiroiodina for- mada por el tiroides con el yodo circulante, que es depre- sor en su combinación con los álcalis, aumenta por el con- trario la presión arterial, excita los nervios moderadores cardiacos, neumogástrico y recurrente y obra como tónico del corazón. Así se deduce de la crítica que hace el au- tor de las suposiciones de varios autores y de lo que él ha visto que ocurre en los estudios de laboratorio, afir-

mando que la tiroiodina no es el único compuesto de yodo que elabora el tiroides.

En cuanto a las glándulas paratiroides, estos órganos andan todavía en tela de juicio; en suma, se les conceptúa afines desde el punto de vista fisiológico, a la glándula principal.

Como vemos, los trabajos de Gómez Ocaña, que difieren en parte de lo anteriormente expuesto, inician ya el concepto de la posibilidad de que el tiroides segregue una substancia activa que no tenga precisamente una función antitóxica; esto, a nuestro juicio, es un gran avance que como luego veremos se confirmará a lo largo de los años.

j) Aspectos químicos del problema..- A esta época, en que podemos considerar que la fisiología del tiroides es valorada de la mano de los resultados de los cirujanos y de los resultados experimentales de su extirpación, y en la que se inician algunas ideas, pero persiste un enorme confucionismo, se sucede otra que quizá va a crear ya un cuerpo de doctrina distinto, basado en hechos de un mayor rigor científico y que se inicia con el estudio químico del problema.

En efecto, desde que Baumann, en el año 1.895 (13), obtuvo del tiroides una substancia orgánica yodada de complicada composición molecular, los investigadores han afirmado continuamente que el tiroides está caracterizado como ningún otro por su contenido en yodo. Este oscila dentro de grandes límites; en los herbívoros tiene más yodo que en los carnívoros. En los individuos jóvenes es escaso, llegando al máximo con la edad media de la vida. Depende

por lo tanto de la raza, de la constitución, de las peculiaridades geográficas, de la alimentación y de la edad. En las regiones donde el bocio es endémico, se encuentra disminuido y una alimentación o tratamiento, elevan su contenido en yodo, que es superior en verano que en invierno, Una dieta rica en carne en el perro, hace al tiroides pobre en yodo. Como término medio el tiroides humano normal contiene de 6 a 7 mlg. de yodo. Mas la yoditirina de Baumann, se reveló pronto como un producto de transformación y no como el verdadero incréta de específica acción fisiológica. Después, Oswald (20), en 1.899, aisló la yodotiroglobulina, proteína yodada que posee las propiedades de las globulinas y tiene los mismos efectos farmacodinámicos que la sustancia tiroidea.

Este autor recalcó que el yodo del tiroides está contenido en la sustancia coloidea y que su proporción varía con las cantidades de esta última. Poco después, en 1.909, Marine y Lenhart (C) demostraron la estrecha relación entre la estructura glandular del tiroides humano y su contenido en yodo. En 1.916, E.C.Kendall (21), de la Clínica Mayo, operando con unos 3.000 kilogramos de tiroides fresco, logró descubrir la verdadera hormona tiroides, la tiroxina, contracción de tiro-oxi-indol, compuesto cristalino con un 65% de yodo, Harrington (22), publicó su fórmula empírica y estructural, que demuestra tratarse de un derivado tetra-yodado de la para-hidro-difenil-tiroxina; al año siguiente, Harrington y Barguer (1.927) obtuvieron la tiroxina sintética, tan eficaz fisiológicamente como la hormona natural. Tanto la tiroxina obtenida por análisis, como la sintética, son de carácter racémico; es posi

---

(C) Citados por Pedro -Pons.- Patología y Clínica Médica. Tomo V., pág. 759.

ble que la tiroxina presente en el tiroides sea mucho más activa que estas sustancias racémicas y cristalizadas, - por lo cual, en la clínica son preferibles los extractos tiroideos a la tiroxina sintética. La tiroxina desarrolla una acción metabólica menor que la sustancia tiroidea, pero sobre todo en el sistema nervioso ejerce una actividad más intensa y más tóxica; administrada por vía gástrica pierde parte de su eficacia, al revés de lo que sucede con los extractos.

En 1.930 Harrington y Salter (C) aislaron, la levo-tiroxina que es triplemente activa fisiológicamente que su destroisómero, con doble potencia que la forma racémica y con la misma actividad que los extractos desecados de - tiroides. La tiroxina es un polvo blanco, inodoro, insípido, microcristalino y con un punto de fusión de +231 grados centígrados a +233; pura es insoluble en el agua y en los disolventes orgánicos comunes, disolviéndose en las - soluciones diluidas de sodio y potasio.

En 1.929 Harrington y Radall (C) aislaron por hidrólisis del tejido tiroideo y por hidrólisis enzimática de - la tiroglobulina, y también Foster por hidrólisis química de la misma, un segundo aminoácido yodado, - yodotiroxina, con dos átomos menos de yodo que la tiroxina, dotada de - escasa actividad fisiológica. La yodotiroxina tiene un - punto de fusión de unos 250 gr.; se supone que es una fase de la secreción o de la degradación de la tiroxina y es dudoso que desarrolle una acción hormonal antagónica a la tiroxina, pues se necesita cantidad relativamente gran - de para obtener un efecto inhibidor.

---

(B) Citados por Pedro-Pons.- Patología y Clínica Médicas. Tomo V., pág. 759.

(B) Citado por Pedro-Pons.- Patología y Clínica Médicas. Tomo V., pág. 759.



## PATOLOGIA EXPERIMENTAL DEL TIROIDES

a) Hipotiroidismo.- Ya que la tiroxina hace desaparecer todos los síntomas que caracterizan a la hipofunción del tiroides, debemos considerar los síntomas del hipotiroidismo como una falta de tiroxina en el organismo, que se extiende a casi todos los procesos vitales, a casi todos los órganos y tejidos, pero que determinan formas clínicas diversas según la especie animal y la edad en que aparece. En animales jóvenes de sangre caliente, el síntoma más importante y constante de la insuficiente actividad tiroidea, es una considerable disminución del crecimiento, originada por el retardo de aparición del punto de osificación de los cartílagos, irregular e insuficiente. Las cavidades cartilaginosas aparecen dilatadas en forma de vesículas y las células cartilaginosas atroficas. También el crecimiento del periostio se hace más lento, faltando la osificación de las uniones epifisiarias y sincondrales. La piel y sus anejos muestran casi siempre alteraciones características. En conejo y carnero jóvenes privados de tiroides, se produce un desarrollo deficiente del pelo o lana, mientras que en las cabras se ha observado un aumento del crecimiento del pelo si bien éste puede arrancarse fácilmente a mechones. En otras especies de animales, se encuentra la piel con zonas peladas y capas de escamas y escaras y a veces hasta eccemas muy extendidos; los cuernos de las cabras y de los carneros son deformes.

Una de las alteraciones más conocidas en los organismos sin tiroides es la pereza intelectual, la pesadez, la apatía, y en ocasiones hasta la completa idiotez. Estos animales son de movimientos torpes y no se asean como los

normales. Una de las particularidades más constantes del hábito hipotiroideo, es la meteorización del absomen a consecuencia de una extraordinaria atonía intestinal. Si la desaparición de la función tiroidea se produce en animales jóvenes, los órganos genitales quedan anormalmente pequeños y detenidos en su desarrollo infantil y no se establece la pubertad o tiene lugar muy tardíamente. En animales de edad más avanzada, la capacidad genésica se observa limitada. El metabolismo está alterado de manera constante en los organismos hipotiroideos. Los procesos de oxidación en el organismo están disminuidos y, por ello, la necesidad del oxígeno, (metabolismo basal) considerablemente disminuida.

La eliminación del nitrógeno, considera como la medida de las albúminas quemadas, desciende a mitad de lo normal con una alimentación idéntica. Los hidratos de carbono ingeridos, no son quemados normalmente sino acumulados; por ello aumenta el dintel de asimilación de azúcar. También la movilización del glucógeno por la inyección de adrenalina está disminuida. Esta disminución del metabolismo, conduce, con una alimentación igual, a la formación de depósitos de reserva en forma de grasa, en el tejido adiposo, y de glucógeno en el hígado, y con ello a un aumento de peso. La temperatura del cuerpo en el hipotiroidismo corresponde al metabolismo lento ya descrito y está también disminuida. Individuos sin tiroides pueden tener rebajada su capacidad para mantener constante su temperatura frente a los métodos artificiales de enfriamiento. Por algún tiempo, después de la extirpación del tiroides parece recuperarse de nuevo esta facultad de regulación(21).

H. Pfeiffer (B) observó, por ejemplo, en los cobayas  
(B) Citado por Bauer J.- Secreciones Internas. 1.926,p.44 .

un gran descenso de la temperatura muy prolongado, una o dos semanas después de la extirpación del tiroides y en ocasiones también mortal por un baño frío. Seis a ocho semanas después de la operación, los animales se conducían de modo normal. También son refractarios los organismos hipotiroideos frente a los estímulos febriles; - por eso Kepinow y Metalnikow (24), no consiguieron en co bayas tuberculosos tiroidectomizado aumentos especiales de temperatura con inyecciones de grandes dosis de tuber culina, mientras cobayas tuberculosos no tiroidectomiza- dos respondían a ellas con intensa reacción febril.

G. Mansfeld (25,26) demostró cómo la elevada desin- tegración albinuroidea en las fiebres infecciosas, así co mo la determinada por otros procesos (falta de oxígeno, de sintegración premortal de las albúminas en los conejos - hambrientos) faltan en los animales tiroidectomizados. - Muy interesantes son los procesos que se desarrollan duran te el enfriamiento o en el sobrecalentamiento en los que toma parte esencial el tiroides. Mansfeld descubrió el he- cho importante de que el corazón de conejo aislado e irri gado artificialmente, extraído durante la hipertemia, con sumía más azúcar que el procedente de animales normales. Pero este mayor consumo del corazón separado de un animal febril no se observa si antes se le priva de la glándula del tiroides. Una irrigación de los centros termoregula- dores, en principio análoga a la de la fiebre, se produce en el sentido de antiregulación en el enfriamiento del or ganismo; así se ha visto que el corazón parado inmediata- mente después de un enfriamiento del animal, consume dos o tres veces más azúcar que el corazón de un animal que - vive en temperaturas cálidas. Si se tiene a los animales durante una hora a una temperatura de 30 a 34 grados centí

grados, su corazón aislado no consume casi azúcar. Si enfriamos conejos privados de tiroides, su corazón aislado - tampoco muestra aumento en el consumo de azúcar. Estos experimentos, que más modernamente han constituido la base - de la hipotermia, llaman la atención sobre el hecho de que la irritación de los centros de la temperatura produce una excitación de la actividad tiroidea a la que hay que hacer responsable del aumento de los procesos periféricos de oxidación. Parece ser que el increta tiroideo, producido bajo la influencia de la excitación de los centros de termoregulación, se puede encontrar también en la corriente sanguínea; pues Mansfeld admite que el suero sanguíneo de un animal enfriado posee la capacidad de aumentar el escaso - consumo de azúcar del corazón aislado de animales calentados. En este lugar pueden incluirse las relaciones de la función tiroidea con el sueño invernal de determinadas especies animales.

Adler (27), ha demostrado que el tiroides de los murciélagos y erizos presenta en el otoño síntomas involutivos que aumentan hasta llegar a una atrofia bastante marcada durante el sueño invernal. Al despertar en la primavera, comienzan en el tiroides los procesos regenerativos. La inyección de extractos tiroideos durante el sueño invernal determinó en el erizo una formidable subida de la temperatura, de 6 grados a unos 34 grados y un despertar pasajero. No sólo los extractos tiroideos producen este efecto, sino que también los determinan los extractos de otros órganos y aminos proteinógenas.

Adler (27). demostró también, que todos estos extractos actúan evidentemente a través de un mecanismo de aceleración de los procesos periféricos de oxidación y no por

mediación de los centros de temperatura del mismo sistema neurosimpático.

Stuber (B) y sus colaboradores llamaron la atención sobre una particularidad interesante del metabolismo de los animales privados de tiroides. Estos animales se diferencian de los normales, por no tener la facultad de metili-zar el ácido guanidinacético y transformarlo en creatini-na. Dando sustancias tiroideas, yodo o sangre normal, se restablece de una manera pasajera esta facultad, no obte-niéndose este resultado con la sangre de animales privados de tiroides. Una particularidad de los animales tiroidec-tomizados, es la disminución de su sensibilidad a la falta de oxígeno, explicada por el descenso del metabolismo y de la necesidad de oxígeno.

Asher (30), puso de relieve en un orden perfecto de experimentación este comportamiento en ratas que habían sido intervenidas de tiroidectomía, por el uso de una campana - de cristal de la que se extraía el aire paulatinamente, metodo que, como luego veremos, tiene también importancia en clínica. Si se tratan ratas privadas del tiroides con sus-tancia tiroidea, aumenta de nuevo esta necesidad de oxíge-no y de ello, su sensibilidad a la falta del mismo. Tam-bién el metabolismo mineral y del agua tiene por base la exacta actividad de la glándula tiroidea. Un líquido aña-dido, bajo la piel o per os, por ejemplo cloruro sódico, se elimina tardíamente si la actividad tiroidea es insufi-ciente, debiendo atribuirse la retención, no a una lesión renal, sino a una prolongada e intensa fijación de agua - y de cloruro sódico en los tejidos. La solución salina -

---

(B) Stuber, B.A. Russmann y E.A. Proebsting.- Biochem. 2 - eitschr., Vol. 143, pag. 221, 1.923 (Vol.35, pag. 296).

inyectada subcutánea en grandes cantidades persiste en los animales hipotiroideos con una bolsa llena de líquido en el tejido celular subcutáneo, en vez de ser reabsorbida y rápidamente eliminada (28).

En la sangre de los animales tiroidectomizados aparece una disminución de los eritrocitos y del contenido en hemoglobina, así como una leucocitosis en la que están aumentados los elementos monocelulares y los eosinófilos. Ciertas circunstancias que en los animales normales elevan el número de los hematíes, como por ejemplo las estancias en climas de altura, son en los animales tiroidectomizados inactivos. La capacidad de regeneración de los órganos hematopoyéticos está disminuida en los animales tiroidectomizados. El restablecimiento del contenido en hemoglobina y del número de eritrocitos después de una pérdida de sangre, está retardado en los animales sin tiroides y falta también el aumento notable de los leucocitos polimorfonucleares que sigue normalmente a toda hemorragia. Asimismo, la capacidad de regeneración de otros tejidos y la cicatrización de las heridas en los animales sin tiroides, es menor y mejora administrando sustancia tiroidea, como se ha demostrado en forma experimental en la calcificación de los huesos, en la regeneración de los nervios periféricos seccionados y en la cicatrización de la partes blandas. La disminución general de los procesos metabólicos, produce una reducción de la actividad funcional de aquellos órganos dispuestos también para la profilaxis de las infecciones.

Asher (29) (30), demostró que las células exudativas leucocitorias producidas por inyección peritoneal de aleuronato estéril, poseen en los animales privados de tiroides una acción fagocitaria contra las partículas de carbono me

nor que en los animales normales. También en el suero de los animales privados de tiroides está disminuida la facultad fagocitaria de las células exudativas normales, síntoma del que volveremos a hablar más adelante. Dando como - contraprueba sustancias tiroideas a los animales sin tiroides, se restablece plenamente esta facultad fagocitaria. - La reacción anafiláctica es débil en los cobayas privados de tiroides: Los animales sobreviven siempre al shock, a diferencia de los animales de control (B). Sobre la formación de sustancias inmunitarias como las hemolisinas, aglutininas, antitoxinas, precipitinas, etc. completa en los - animales tiroidectomizados o alimentados con sustancias tiroideas, hay una multitud de experimentos contradictorios de autores ya más antiguos, que demuestran que los animales privados de tiroides son muy poco resistentes, tienen unos sistemas inmunitarios deficientes (31). Es muy interesante, desde el punto de vista biológico, la influencia del - tiroides en la sensibilidad del organismo, también al veneno. La sensibilidad frente, por ejemplo al acetonitrilo en el ratón privado de tiroides, y el aumento de la resistencia a este veneno con una alimentación tiroidea, no se han demostrado como específicos en las ratas y cobayas, observándose también resultados sin embargo, opuestos (32). La sensibilidad al cianuro sódico y otros compuestos se comportan de una manera contraria al acetonitrilo y, finalmente, la influencia producida en ella por la sustancia tiroidea, se puede conseguir también con extractos y sustancias de otros órganos. En parte, tiene un papel evidente en la sensibilidad para los venenos, la tolerancia a la falta de oxígeno.

---

( B) Pfeiffer H.- Arch.f.exp.Pthol. u.Pharmakol.Tomo XCVIII. pag.253, 1.923 (T.XXIX, pag.461). Lutichav, A.- Bolld, -- Scienze med. Bologna. Vol. 1. pag.342, 1.923 (T.XXXIII,p.147).

A pesar de la reducción de los procesos metabólicos en los individuos sin tiroides, la degeneración vital de los tejidos está aumentada. En estos, existe una sensibilidad prematura cuyo signo característico se revela en la autopsia como una intensa ateromatosis descubierta en los carneros y cabras por Von Eiselberg (B). También el exceso de sustancia tiroidea produce arterioesclerosis degenerativas del músculo cardíaco y del epitelio renal, parecidas a las encontradas en animales sin tiroides.

En el sistema nervioso central de los animales sin tiroides, se produce una alteración especial de la estructura de las células y en los nervios periféricos una degeneración de los cilindrejos. Sobre los hallazgos morfológicos de los demás órganos incretorios en los animales tiroi-dectomizados se hablará más tarde.

Los estados subsiguientes a una función deficiente o anulada del tiroides tienen de característico, que mejoran - administrando tiroxina o preparados tiroideos que contengan análoga sustancia. La disminución del crecimiento y las alteraciones de la piel y sus formaciones anejas, los trastornos nerviosos y psíquicos, la lenta actividad intéstinal, la inhibición del desarrollo de los genitales, la - disminución de los procesos metabólicos, de la temperatura del cuerpo, de la acción regeneradora de los tejidos, de la sensibilidad al oxígeno, etc., todo se muestra co-rregible bajo la influencia de la hormona tiroidea.

b) Hipertiroidismo. - La consecuencia de una sobresa-turación tiroxígena del organismo, lo que podemos conside

---

(B) Citado por Bauer, J.- Secreciones Internas, 1.926, p.48.



rar hipertiroidismo, se distingue sin dificultad como expresión de los procesos de combustión aumentada. El síntoma más característico del hipertiroidismo, es el aumento de la necesidad de oxígeno y la eliminación aumentada de nitrógeno, prueba de una mayor descomposición de la albúmina. Se ha podido demostrar en experimentos interesantes sobre el metabolismo esta destrucción albuminoidea, motivada por el incretina tiroideo y que sólo afecta al depósito de reserva de albúmina en las células, en tanto que la cantidad mínima de albúmina necesaria para el funcionamiento celular parece intacta (40).

Por la influencia del hipertiroidismo está también aumentada la acción específico-dinámica de las sustancias alimenticias, esto es, la acción oxidante estimuladora de la desasimilación producida por los alimentos que eleva el consumo de oxígeno sobre lo normal en estado de reposo y ayuno. Esto ha podido demostrarlo Abelin (B) también para la albúmina, hidratos de carbono y grasas. Sin embargo, no se trata de una acción específica de la tiroxina, pues también otros complejos biológicos, comprendida la adrenalina, muestra influencia activadora de la acción específica dinámica de las sustancias alimenticias. Probablemente, depende ello de un aumento de irritabilidad del aparato nervioso vegetativo, del que trataremos más adelante. También el metabolismo de los gases o el aumento del consumo de oxígeno o el trabajo muscular, están considerablemente aumentados después de una alimentación tiroidea.

Curtis ha encontrado que los animales hipertiroidizados experimentalmente soportan el mismo trabajo económicamente peor que los normales, sobrepasando el metabolismo de los

---

(B) Abelin, J.- klin. Wochenschr., 1.923, pág. 221.

gases por el trabajo en un 50% al normal (35).

Por su parte, Grafe (33) ha demostrado que en la sobrealimentación crónica, la acción específico-dinámica ha estado aumentada, prueba de que los procesos de combustión - están incrementados también, teniendo lugar un consumo de lujo, por decirlo así. Faltando la glándula tiroidea, falta este consumo y se produce una acumulación de grasa motivada por la excesiva alimentación. El tiroides, por lo - tanto, tiene una acción sobre el mecanismo regulador del - peso del cuerpo; una hipoalimentación prolongada reduce la acción dinámico-específica, y de todo esto se deduce, en consecuencia, que en el hipertiroidismo se produce una pérdida de peso. Por lo que se refiere al metabolismo de los hidratos de carbono en el hipertiroidismo, los límites de - asimilación del azúcar están reducidos y facilitada la movilización del glucógeno. Esto significa que un aumento - en los hidratos de carbono alimenticios, así como una inyección de adrenalina, produce una fuerte hiperglucemia o más fácilmente una glucosuria. Gran numero de síntomas - del hipertiroidismo, en parte los ya descritos, son motivados por una hiperirritabilidad del aparato nervioso y especialmente en manera exclusiva del sistema vegetativo. A estos síntomas corresponde la intranquilidad nerviosa, la agitación, el insomnio, el aumento de la irritabilidad refleja, el temblor y, por parte de los nervios vegetativos, el aumento de la frecuencia del pulso, los sudores y diarreas y eventualmente los vómitos. Por algunos experimentadores, se ha observado en estudio sobre animales, despues de una alimentación prolongada con sustancia tiroi-dea, como síntoma de un estado irritativo del simpático - del cuello, una dilatación de la apertura parpebral con - propulsión del globo ocular (B). La hiperirritabilidad -

---

(B) Edmuns y Hoemicke, citados por Bauer, J.- Secreciones internas, 1.926, pag. 50.

frente a los agentes farmacológicos del sistema vegetativo, como la pilocarpina o la adrenalina, se manifiesta por el modo como el suero de un animal hipertiroidizado tiene la propiedad de reforzar la acción vasoconstrictora de la adrenalina en los preparados de la rana. La tiroxina tiene, - por lo tanto, una acción sensibilizadora para la adrenalina. La temperatura puede estar aumentada en el hipertiroidismo. La diuresis lo está. Agua y cloruro sódico, añadidos subcutáneamente, en perro, son rápidamente eliminados y son también rápidamente reabsorbidos (B).

H. Zondek (B) supone una acción momentánea de las pequeñas cantidades de sustancia tiroidea sobre la médula ósea, que produciría una emigración eritrocítica y que, - pese a los esfuerzos de otros investigadores, no se ha podido confirmar. El shock anafiláctico parece estar disminuido y aun faltar en los animales que fueron tratados antes de la inyección del antígeno con sustancia tiroidea y así tendría el hipertiroidismo, antes de la inyección, la misma acción que el hipotiroidismo antes de la sensibilización.

c) Relación hipotiroidismo-hipertiroidismo.- Es interesante que situaciones de hiper o hipotiroidismo pueden conducir a respuestas análogas. Hablamos, por ejemplo, - anteriormente, de las alteraciones anatómicas en el aparato circulatorio y en los nervios periféricos en circunstancias opuestas. Ya Asher (35) pudo producir en anima-

---

(B) Eppinger, citado por Bauer, J.- Secreciones Internas, 1.926, pag. 50.

(B) Zondek, citado por Bauer, J.- Secreciones Internas, = 1.926, pag. 50.

les normales una reducción de la acción fagocitaria de los leucocitos, no sólo por la extirpación del tiroides, sino también por una alimentación tiroidea. En el caso de la anafilaxia, el efecto final tiene orígenes distintos. De una parte, la capacidad disminuida de producir anticuerpos en animales privados de tiroides, como consecuencia de la lentitud de los procesos del metabolismo, y por otra parte, la acción circunstancial que desensibiliza los cuerpos proteínicos como consecuencia de la descomposición de las albúminas en el organismo de un animal alimentado con sustancias tiroideas.

Demuestra este ejemplo, que cierta clase de síntomas de hipo o hipertiroidismo, sólo deben considerarse como acciones mediadas de la falta o exceso de tiroxina. La mencionada observación de Asher, de que la acción fagocitaria de leucocitos normal se debilita en conejos tiroidectomizados, y los hallazgos de De Quervain (36) en su Clínica de Berna, según los cuales la sangre de cretinos hipotiroideos, inyectada a ratas, disminuye la sensibilidad de oxígeno, parecen apoyar la antigua teoría expuesta por Blum (B), de una actividad antitóxica del tiroides; pues en la sangre de individuos tiroidectomizados o en la de los hipotiroideos, debe haber algo que produce determinados síntomas del hipotiroidismo.

Si se revisa la teoría antigua, antitóxica, que supone otra vez, ver la imagen, en esta época ya avanzada, de los venenos que el tiroides normalmente hace inofensivos y se deduce de esta presunción, que la influencia inhibidora del hipertiroidismo en la fagocitosis y en la -

---

(B) Blum, citado por Bauer.- Secreciones internas, 1.926 pág. 51.

sensibilidad del organismo al oxígeno, no son consecuencia inmediata de la falta de tiroxina, sino que se han determinado por la acción de sustancias tóxicas que no han sido - neutralizadas por aquella.

Para De Quervain (36), la sangre hipotiroidea inyectada, como consecuencia de un gran contenido en toxina de esta clase, necesitaría para su neutralización un exceso de tiroxina del animal, que le produciría pasajeramente un - estado de hipotiroidismo. Mas la capacidad de adaptación en el tiroides a mayores demandas, ya que trabaja como todos los órganos, no al máximo, sino que guarda potencialmente una determinada energía de reserva, hace que esta - idea no sea muy conveniente; en todo caso, este problema aún oscuro, necesita más detenido estudio.

Por lo demás, debemos tener presente que no todas las acciones de la tiroxina o de los extractos tiroideos que la contienen son de naturaleza específica, y esto que pueden determinarse única y exclusivamente por esta increta. Alguno de los efectos no son debidos a la estructura específica de la increta, sino sólo al yodo que contiene, o - por lo menos a los productos yodados del desdoblamiento - albuminoideo o las aminas proteinógenas no yodadas. Así, según Abelin, la tiramina y la feniletilamina pueden in- fluir en el metabolismo del nitrógeno, en el recambio ga- seoso, en la acción dinámico-específica de la nutrición, en la diuresis, en el metabolismo hidrocarbonado del hí- gado, en la regulación de la temperatura, en las oxida- ciones celulares, en la capacidad de resistencia.

d) Acción de las sustancias tiroideas sobre el creci- miento.- Ya ha sido mencionado que la administración de

yodo o el sometimiento a alimentación tiroidea a los animales privados del tiroides, pueden hacerlos capaces, de una manera pasajera, para una síntesis creatínica del ácido aceto-guanidínico. Son interesantes las influencias que las sustancias tiroideas ejercen en el crecimiento y desarrollo larvario de los anfibios, mas en ello se vé que estas influencias características no representan una acción específica del increta tiroideo. Gudernatsch (B), por vez primera, ha observado que los renacuajos alimentados con sustancias tiroideas, sufren una metamorfosis muy rápida - pero su crecimiento queda muy atrasado, transformándose en ranas enanas. El efecto contrario se obtiene con una alimentación timica, llegándose a la formación de renacuajos gigantes, cuya metamorfosis no se consigue o se retrasa. Por lo tanto, el tiroides es en los anfibios un órgano necesario para la producción de la metamorfosis (37).

En el axolote, forma larvada del *amblystoma mexicanum* que artificialmente se conserva en estado de larva con sus facultades de reproducción, fenómeno que se denomina neotenia y que presenta un tiroides rudimentario, se ha conseguido a través de la alimentación tiroidea, determinar una metamorfosis a salamandra (B); también se ha demostrado - que lo mismo que se consigue con la tiroxina en los renacuajos, se puede obtener por otras sustancias que contengan yodo, como la yodotiroxina, la tintura de yodo, la alimentación farinácea, etc. (Swingle) (B). Es un hecho indiscutible que el mismo efecto que se consigue con cantii

---

(B) Citados por Bauer.- Secreciones Internas, 1.926, pag. 52.

(B) Hart, citados por Bauer.- Secreciones Internas, 1.926, pag. 54.

(B) Swingle, citado por Bauer, J.- Secreciones Internas, 1.926, pag. 54.

dades mínimas de tiroxina, necesita para producirse grandes cantidades de las otras sustancias normales. No debemos olvidar que la función del tiroides en los animales de sangre fría, no es comparable sin más con los animales de sangre caliente; la importancia grande del tiroides en el curso armónico del desarrollo de los anfibios, es escasa o nula para los animales adultos; la capacidad regenerativa de la salamandra después de sufrir amputaciones, parece estar disminuida en la alimentación tiroidea, lo que constituye una diferencia esencial con los animales de sangre caliente. La acción aceleradora de la sustancia tiroidea en la rapidez de división de los protozoos, afirmada por distintos autores, tampoco se puede demostrar claramente, pero sí se ve la gran diferencia entre los animales de sangre caliente y los animales de sangre fría, en cuanto a la - conducta respecto a la alimentación tiroidea (B).

e) Regulación de la tiroxina. - Después de describir - las consecuencias típicas de la falta y del exceso de tiroxina en el organismo, esto es, los síntomas de hipo e - hipertiroidismo, con motivo de los hechos expuestos anteriormente, se ha de tratar aquí de los medios de que se - disponen y de los procedimientos de que se vale el organismo para regular dicha producción y para adaptarla a las diversas necesidades orgánicas; y así, en primer lugar, debemos hacernos las preguntas siguientes: ¿Cuánta tiroxina produce el tiroides?, ¿cuánta se vierte en el organismo? y ¿qué ocurre con ella?.

Kendall (21) responde a ello, basándose en sus exten

---

(B) Zaradovsky, M. y Veil, W.H.- Citados por Bauer, J: Secreciones Internas, 1.926, pág. 55.

sas determinaciones, que en el tiroides humano hay contenidos unos 7 u 8 mlg. de tiroxina; el contenido total de yodo en la sangre normal del hombre asciende a una y media - diez millonésimas, el de los tejidos a dos y media y el del hígado de tres a cuatro. Aproximadamente este mismo valor ha sido señalado para la sangre por Veil, determinando el yodo por el procedimiento de Von Fellenberg (B). La suposición improbable de que el contenido yódico del cuerpo se encontrase sólo en forma de tiroxina, hace calcular el contenido del organismo en tiroxina en unos 25 mlg. valor que representa claramente una cifra muy elevada. Deducida la tiroxina obtenida en el tiroides, debe ser su cantidad total en el organismo unos 14 mlg. (38,39). Pero - hasta hoy no se ha conseguido mostrar increta tiroidea en animales alimentados con él durante largo tiempo, o inyectados endovenosamente con tiroxina por métodos tan sensibles como el de Gudernatsch, ni en la sangre, orina u órganos, exceptuando quizá el hígado. Las opiniones son contradictorias respecto a si en la sangre hay elementos que dificultan la acción de la tiroxina y también sobre si ésta es o no eliminada por la bilis.

Pero en todo caso, parecen existir procesos reversibles que protegen al organismo de las consecuencias de las grandes oscilaciones en la producción de tiroxina. Sobre este hecho, se ha producido una larga serie de experimentos. Así, mientras normalmente el contenido yódico de los tejidos es mayor que el de la sangre, Kendall (21), encontró en un gato, una semana después de una inyección de tiroxina, diez veces más yodo en la sangre que en los tejidos, lo que parece indicar que la tiroxina puede ser fi

---

(B) Veil, W.H. y von Fellenberg.- citados por Bauer, J: - Secreciones Internas, 1.926, pág. 55.



jada sin consecuencias por los tejidos; una sola inyección de tiroxina, aun a grandes dosis, no produce influencia o es sólo muy ligera en el organismo, mientras que administrando durante varios días seguidos cantidades pequeñas, se produce el hipertiroidismo.

La acción de la tiroxina comienza después de un determinado período de latencia, de unas 36 a 48 horas, y no se manifiesta hasta pasado algún tiempo, aun cuando el contenido yódico de la musculatura esté notablemente aumentado. Su acción dura varias semanas, y puede ser demostrada en el hombre 5 semanas después de la última inyección (39), lo que representa para Kendall un argumento valioso a favor de una actividad catalítica de la tiroxina. Ignoramos, dicen aún los autores de aquella época, por qué esta posibilidad y cómo se consigue el mecanismo regulador de la acción tiroxínica y esta misma ignorancia motiva que nuestros juicios sobre la relación entre la cantidad de tiroxina y sus efectos en el organismo, sean inciertos, y sólo podamos anunciarlos de modo aproximado. La experimentación repetidamente comprobada en casos de insuficiencia tiroidea en personas adultas, muestra que su metabolismo basal está alrededor de un 40% más bajo de lo normal. En estos individuos, los investigadores norteamericanos han podido demostrar que, por regla general, una inyección endovenosa de un miligramo de tiroxina, o esta cantidad per os, eleva el metabolismo en 1,225%; 2 mlg. lo elevan en 5 y 10% (40). Experimentos análogos, efectuados por otros autores, en casos de mixedema infantil con sustancia tiroidea desecada administrando dosis progresiva desde 0 a 1 gr. de polvo seco durante 10 días, elevan el metabolismo de 1 a 2% al día, por término medio, siendo 2 gramos el doble y 3 gramos el triple, e incrementándose la frecuencia del -

pulso de forma paralela con este ascenso del metabolismo (B).

Existen pues evidentes relaciones cuantitativas aproximadas entre la cantidad de tiroxina y la amplitud de las oxidaciones. El valor del contenido en tiroxina del polvo seco empleado por algunos autores se deduce fácilmente de la experiencia citada. Un fenómeno muy interesante es el que en personas con tiroides normal, la administración de un miligramo de tiroxina, aun durante meses, no produce alteraciones en su metabolismo, mientras que en personas mixedematosas, como acabamos de ver, produce un efecto notorio. Los mismos resultados ha obtenido Kowitz (B) con 0,1 gramos de sustancia de tiroides desecado; en personas normales esta dosis era ineficaz, mientras que en enfermos mixedematosos elevaba el metabolismo. Para Plummer (38,39) trataría se, en los casos normales que no muestran alteraciones de su metabolismo, de que estando la producción de tiroxina regulada por las necesidades del organismo, o sea por el contenido en ella de los tejidos, la administración diaria de una cantidad de tiroxina hasta 1 miligramo, sustituiría en parte o completamente la función normal del tiroides que quedaría en reposo. Esta variación, según Plummer (39), podría fijar en un miligramo la cantidad de tiroxina consumida diariamente por el organismo. Naturalmente, que esta cifra sufre importantes variaciones con el trabajo, la alimentación rica, sobre todo en carne, la fiebre y otras circunstancias endógenas como las hipofunciones de otros órganos incretorios o el embarazo, que elevan considerablemente el consumo de tiroxina; y parece que el tiroides, -

---

(B) Nobel y Rosenbluth: citados por Bauer, J.- Secreciones Internas, 1.926, pág. 57.

(B) Kowitz, H.L.: citado por Bauer, J.- Secreciones Internas, 1.926, pág. 57, (pág. 45).

para adaptarse a las necesidades orgánicas, movilizaría en primer término al material coloideo, pudiendo considerarse al coloide como un depósito de increta todavía no terminado, probablemente no completamente yodado, que es activado en medida variable para luego irrumpir en la circulación - (41). El argumento principal para esta hipótesis se basa en los siguientes experimentos. Si extirpamos la mitad del tiroides en perros o en ratas, el coloide desaparece de la mitad restante, pero si alimentamos al animal con sustancias tiroideas después de la extirpación, el coloide permanece. Si las necesidades orgánicas de la secreción tiroidea se elevan por un abceso experimentalmente provocado en las paredes abdominales, desaparece antes el coloide de la glándula. La estenosis artificial de la tráquea por ligadura, provoca un estancamiento del coloide en la glándula tiroidea (41).

Breitner (41) combinaba esta operación con la tiroidectomía, y la parte no extirpada quedaba inalterable. Todo esto, junto con la experiencia que la patología humana nos proporciona, dice claramente que las necesidades orgánicas de tiroxinas por encima de la normalidad son primeramente satisfechas por el coloide acumulado que se activa hasta adquirir propiedades de verdadera hormona, y cuando este proceso es ya insuficiente, tiene lugar la aparición del principio del aumento de las masas, la hiperplasia del parénquima incretor.

El que según Breitner, las alteraciones compensadoras de los restos tiroideos consecutivos a la extirpación parcial del tiroides, se pueden evitar por una alimentación tiroidea, ha sido luego confirmado por otros autores (42). También la administración de las sustancias del lóbulo an

terior de la hipófisis conduce al mismo hecho (B). El yodo dificulta en el perro y en las ratas la hiperplasia compensadora del tiroides, mientras que no existe esto en los cobayas.

La atrofia por la inactividad se explica bien por los experimentos de Cristiani (B), según los cuales la alimentación tiroidea produce una necrosis en tiroides autotrasplantados, así como también por los experimentos de Centani (B), quien demuestra que la administración diaria de preparados tiroideos durante 4 meses y medio produce en los cobayas, no sólo la inactividad del órgano, sino destrucciones irreparables del parénquima con gran proliferación del tejido conjuntivo. El coloide puede a consecuencia de la inactividad acumularse y disminuir por compresión del epitelio plano; a veces puede faltar coloide inclusive por una producción deficiente: estos síntomas han sido también observados en el gato y en el perro, sometidos a régimen de sustancia tiroidea.

Ignoramos por qué medios y de qué modo recibe el tiroides la orden para la hiperfunción, cuando aumenta la demanda orgánica de tiroxina. Sólo sabemos que, en general, hay para ello dos caminos, representados por la correlación funcional del tiroides con los demás órganos. Uno de ellos es la sangre, que regula la función tiroidea por influencia hormonal, y otro, el sistema nervioso. La importancia del primero se estudiará al hablar de la co-

---

(B) Loeb, I.: citado por Bauer, J.- Secreciones Internas, pág. 57.

(B) Cristiani: citado por Bauer, J.- Secreciones Internas, pág. 59

(B) Centani: citado por Bauer, J.- Secreciones Internas, pág. 59.

rrelación de los órganos incretores; en cuanto al papel del sistema nervioso, podemos decir que ha sido confirmado como consecuencia de experimentos anatómicos, fisiológicos y patológicos. Tanto del vago medio, a través del nervio laríngeo superior y en parte también del inferior, como del simpático, llegan al tiroides ramas estimulantes de su secreción. Ingeniosos experimentos han determinado claramente la importancia de estos nervios en la función tiroidea, si bien no se ha conseguido revelar si el estímulo secretor se produce exclusivamente por vía vasomotora o no. Se han visto en los conejos, alteraciones compensadoras de la porción residual del tiroides después de su extirpación parcial, que aparecen, a pesar de la sección del vago y del simpático cervical, y ello parece afirmar la opinión de que la excitación para una hiperfunción de la glándula tiroidea no es transmitida por vía nerviosa sino por vía sanguínea (B).

Como nos demuestra continuamente la patología, es aún problemático el que esta variabilidad funcional de los diversos órganos esté basada en la variedad de disposición del medio iónico, como pretende por ejemplo Zondek; sin duda, debemos admitir que sí tiene cierto papel, ya que la administración de potasio aumenta la acción tiroxínica, y el calcio la inhibe.

Por lo menos Zondek y Reiter pudieron hacer observación en sus experimentos en renacuajo y hasta afirmar que grandes dosis de calcio no sólo inhiben la acción de la -

---

(B) Asher, L.: Citado por Bauer, J.- Secreciones Internas, 1.926, pág. 60.

tiroxina, sino que la invierten, pero a pesar de todo no podemos actualmente juzgar de qué manera se comporta el - organismo en sus relaciones para mantener el equilibrio de los efectos de esta increta, ni hasta qué punto son responsables de ello las oscilaciones periféricas del medio ióniico de los tejidos (B).

---

(B) Zondek y Rëiter: Citados por Bauer, J.- Secreciones Internas, 1.926, pág. 60.

## PATOLOGIA HUMANA DEL TIROIDES

a) Etiología. - Vamos a ocuparnos ahora de describir las ideas de la época sobre la etiología y patogenia general - de las alteraciones endocrinas, haciendo alguna salvedad - en cuanto al tiroides se refiere (B).

La particular posición biológica del sistema incretor, trae también consigo determinadas particularidades frente a otros sistemas orgánicos, en lo referente a la etiología y patogénesis de sus alteraciones, que justifica el que las sometamos a una observación específica. Por lo que se refiere a la etiología, también aquí ocurren e intervienen - factores exógenos y endógenos en distinta medida, si bien en la mayoría de los casos los factores endógenos están en primer término, como en otros sistemas orgánicos. Las lesiones traumáticas, tóxicas, o infecciosas de los órganos incretores son ya conocidas, pero sólo excepcionalmente se pueden comprobar relaciones entre los factores etiológicos de las típicas y características enfermedades de estos órganos, de desarrollo más o menos crónico. Más frecuentemente, tenemos motivos para suponer que el órgano enfermo ya estaba con anterioridad anormalmente constituido; sobre este hecho volveremos a insistir más adelante. Los traumatismos físicos rara vez tienen papel de etiología de las lesiones endocrinas. En primer término, por motivos topográficos, están las glándulas genitales que en algunos casos pueden ser mortificadas también en una operación de hernia o por una lesión de sus vasos o por necrosis por punción del cordón espermático. La hipófisis y los centros cerebrales de la base situados por encima de ella, -

---

(B) Tomado de Bauer, J.- Secreciones Internas, 1.926, p.221.

han sido lesionadas repetidamente por disparos de arma de fuego. Hemorragias por el parto se pueden observar en las paratiroides y en las suprarenales. Sin embargo, en cuanto al tiroides, es realmente poco frecuente que la influencia traumática pueda suponer algo en los elementos etiológicos. Es interesante que las lesiones traumáticas graves en cualquier parte del cuerpo, sin embargo, influyen en muchos individuos sobre la función de las paratiroides, como lo prueba la presencia de un estado latente tetánico pasajero por operaciones en territorios lejanos al tiroides. - Esto, realmente, en el momento actual, ha sido poco demostrable de modo exacto.

Las infecciones agudas o crónicas pueden lesionar el sistema hormonal más o menos gravemente. Determinados microbios parecen poseer cierta afinidad hacia determinados órganos endocrinos. Así los gérmenes productores del tífus y paratífus, se fijan de preferencia en el tiroides. Los de la parotiditis epidémica en testículos y páncreas, los de la escarlatina y difteria en la suprarenales. La inflamación embólica crónica de las paratiroides que se ha encontrado en la endocarditis lenta, parece no producir los mismos síntomas que su extirpación. La tuberculosis y la sífilis tenían una gran importancia entonces para la etiología de las alteraciones endocrinas. La tuberculosis, aparte de en los testículos, se fija también en las suprarenales, inclusive en la hipófisis. También se han descrito tiroides de origen tuberculoso. Los procesos gomosos o cirróticos inflamatorios pueden alterar la función glandular y son por regla general de buen pronóstico, como luego veremos cuando se demuestre la génesis luética del mixedema, de una distrofia hipofisaria o de una diabetes insípida o mellitus. Hay que añadir ade-



más, las alteraciones funcionales del aparato hormonal, - producidas por su participación en la profilaxis de las infecciones, entre las que tenemos la frecuente inflamación del tiroides en el reumatismo articular agudo. Los parásitos intestinales, como productores de lesiones incretoras, la localización de equinococosis o cistocercosis en determinados órganos endocrinos, es un hecho. El alcohol puede producir, como han demostrado varios autores, alteraciones anatómicas en los genitales y en el páncreas, pero es poco frecuente o no ha sido observado con respecto a la glándula que nos preocupa, el tiroides.

La alimentación tiene una gran importancia para el - sistema incretor y las observaciones de los años de la - guerra y post-guerra, han enseñado las consecuencias del hambre y de la hipoalimentación crónica y recientemente el papel de las vitaminas. Se han confirmado anatómicamente en los fallecidos por hipoalimentación y hambre en los últimos años de la guerra, alteraciones del tiroides, de los genitales y de otros órganos endocrinos, hallazgos - que más tarde se pudieron comprobar y completar en Rusia.

No puede dudarse, por ejemplo, que el poco efecto de los preparados tiroideos del comercio, en los primeros - años de la post-guerra, dependían de la insuficiencia tiroidea de las vacas hipo-alimentadas, de las que se obtenían estos. También extrañaba al clínico la aparición de síntomas hipotiroideos, la abundancia de mixedemas, mientras que el número de casos de Basedow disminuía claramente. Fue asimismo, descrito también un cuadro de tetania por el hambre y la llamada amenorrea de la guerra que era, cuanto menos para Bauer (44), una enfermedad corriente. - En la avitaminosis producida experimentalmente, se encuen

tra anatómicamente atrofia de los órganos endocrinos; sólo las suprarrenales, especialmente su sustancia cortical, están hipertrofiadas y extraordinariamente en la carencia de las vitaminas, ya sea en el beri-beri experimental o en los estados de inanición.

Verzar pudo demostrar (B) después, con una técnica de experimentación llena de sentido, que el tiroides produce menos hormonas cuando existe carencia de vitaminas B. En las ratas se ha demostrado la dependencia de la madurez sexual y del ciclo del celo con la alimentación en general y en especial de las vitaminas A y B (46). Naturalmente que las alteraciones de las glándulas secundarias a la inanición pueden producirse también por una alteración primaria de la digestión y reabsorción, como se suele observar en edades infantiles (47). La formación del bocio endémico es para muchos autores dependiente de la falta de yodo aportado en la alimentación. Finalmente, parece citarse que la excesiva alimentación puede perjudicar a los órganos endocrinos, como lo demuestran los experimentos de Stieve en los gansos (B).

En la etiología de las lesiones incretoras juega también un determinado papel las enfermedades primarias de otros sistemas orgánicos, que pueden producir secundariamente lesiones del aparato endocrino. Citaremos sólo las enfermedades del aparato circulatorio en procesos embólicos o trombóticos en la hipófisis, suprarrenal, las enfermedades del sistema hematopoyético con lesiones in-

---

(B) Citado por Bauer, J.- Secreciones Internas, 1.926, - pág. 226.

(B) Citado por Bauer, J.- Secreciones Internas, 1.926, - pág. 226.

filtrativas hipofisarias o de las suprarrenales. Una amiloidosis puede especialmente destruir las suprarrenales, e inclusive puede afectar al tiroides. El desarrollo de tumores tiene lugar en los órganos hormonales y su etiología es la misma que los demás tumores que se producen en otras regiones orgánicas. Apenas puede dudarse de que existe una especial constitución orgánica de la glándula incretora, - que es la determinante de la localización tumoral (49). No es raro que la coincidencia de un estado endocrino anormal y un tumor en una glándula endocrina se considere como que éste es el causante de aquél, siendo en muchos casos lo contrario, esto es, que la alteración hormonal largo tiempo existente, y quizá producto de una disposición constitucional determinada, puede por la inferioridad biológica del órgano afectado predisponer al desarrollo del tumor. - Este factor de inferioridad orgánica constitucional juega en la mayoría de los casos de enfermedades incretoras un papel más o menos importante y puede en transiciones insensibles abarcar desde estos casos en los que sólo ha determinado la localización de una enfermedad de naturaleza infecciosa, tóxica o neoplásica, hasta aquéllos en los que sólo se representa el verdadero padecimiento de su origen produciendo una involución prematura del órgano correspondiente, con atrofia del parénquima y su sustitución por tejido conjuntivo. Este proceso de la consunción precoz y de agotamiento de la función de un órgano o sistema orgánico a consecuencia de la deficiencia de su energía vital o de su inferioridad constitucional, se llama desde Gowers abiotrofia. Su papel en la etiología de las enfermedades endocrinas, no es muy despreciable; el ejemplo más claro es el de una menopausia prematura observada generalmente en una serie de miembros de la familia. Hay familias cuyos elementos femeninos entran en el climate-

rio a los 40 años, y aún antes, y cuyos ovarios, por lo tan to, poseen de forma constitucional un grado, una duración de su función y una vida menor que lo normal. En ocasiones se manifiesta también la inferioridad constitucional por - el retraso en la aparición de la menstruación, por anoma lías de la misma o por rasgos marcados de hipogenitalismo en la configuración externa del cuerpo. Muchos casos de - mixedema tienen los mismos mecanismos abiotróficos, igual- mente determinados en casos de diabetes y de enfermedad de Addison. Existen casos notables de las glándulas que por - regla general no pueden explicarse más que admitiendo el - mecanismo abiotrófico. La constitución anormal puede re- caer en uno o en varios órganos, y se puede exteriorizar de distintas maneras en los diversos miembros de una fami- lia. Por eso se ve en ocasiones alternar en una familia - Basedow y diabetes, acromegalia y mixedema, Basedow y mixe- dema, hipogenitalismo y mixedema. Sobre las mismas enfer- medades de las glándulas en los hermanos gemelos, hay sólo observaciones aisladas pero que generalmente constituyen un apoyo importante al mecanismo constitucional de estos estados. Naturalmente que la inferioridad constitucional de un órgano hormonal puede ser tal, que tenga como expre sión una displasia o hipoplasia morfológicamente reconoci bles.

Recordemos los casos en los que la existencia del ti- roides en el organismo se limita a gérmenes rudimentarios deficientemente descendidos en la base de la lengua, que - pueden en circunsntancias especiales cubrir apenas las ne- cesidades del organismo en la hormona tiroidea. Es proba- ble que las anomalías endocrinas de la madre actúen tam- bién en el feto e influyan en su desarrollo y formación.- Iselín (50) ha demostrado que los descendientes de una ma

dre tetánica paratiropriva, muestran una gran predisposición a la enfermedad y como expresión de ello una aumentada irritabilidad eléctrica en los nervios periféricos. Finalmente, hay que pensar que un importante factor etiológico para determinadas lesiones incretoras es el trauma psíquico o, comprendiéndolo en general, la alteración de la inervación del órgano incretor correspondiente. Demuestra la provisión más o menos abundante de fibras del sistema nervioso vegetativo para todos los órganos de secreción interna, habiéndose confirmado, como en las suprarrenales, experimentalmente, la dependencia de su actividad de impulsos inervatorios, mientras que, por ejemplo, en la hipófisis han sido descubiertas experimental, clínica y anatomopatológicamente importantes relaciones correlativas entre determinados centros neurovegetativos en la base del cerebro y el órgano endocrino, se desprende de estas circunstancias la influencia que en los órganos hormonales pueden tener procesos psíquicos y alteraciones de otra índole del sistema vegetativo. En este sentido, -- Bauer (B) hablaba en 1.912 de una neurosis endocrina y para los autores de esta época no había duda alguna de que este mecanismo de la alteración endocrina se observa y no rara vez. Más detalladamente, este mecanismo, en lo que se refiere a la patología del tiroides, es importante.

Es bien conocida la dependencia de la función de las glándulas genitales femeninas, del ritmo de la menstruación y su influencia psíquica. Stieve (B) pudo demostrar

---

(B) Bauer, L.- Dtsch.Arch.f.Klin.Med.Bd.107, S.39, 1.912.

(B) Citado por Bauer, J.- Secreciones Internas, 1.926, - pág. 229.

y documentar morfológicamente en experimentos en animales, esa dependencia, no sólo para las glándulas femeninas, sino asimismo, para las masculinas y también cree que deben atribuirse los graves síntomas morfológicos de involución testicular a conmociones morales intensas. Dada la patogenia de las alteraciones incretoras, debemos primeramente distinguir un defecto y un exceso de secreción o sea - los estados de hipo e hiperfunción de los órganos endocrinos, siendo todavía discutible la existencia de alteraciones cualitativas de las alteraciones de la secreción normal, de los que podríamos llamar estado de disfunción en el sentido de que el órgano produzca, no una hormona normal, sino con cualidades distintas, es decir, una hormona de caracteres patológicos. Pero parece que hay mucho que hablar, al menos en esta época, sobre tales estados disfuncionales, o sea si el organismo en determinadas - circunstancias puede elaborar sustancias incompletas que actuarían por ello de forma distinta. Ciertamente la - adrenalina formada por un sistema cromafín tiene siempre la misma estructura química, pero no se sabe si en algún caso al lado de ella, o en su lugar, el sistema cromafín produce alguna otra sustancia de la misma especie química no conocida hasta ahora.

Sobre la tiroxina puede decirse seguramente lo mismo; así lo admite Kendall, basándose en investigaciones químicas. Por lo demás, no es tan fácil siempre, comprender - el concepto de hipo, hiper y disfunción. En el tiroides pueden verse entremezcladas estas situaciones.

b) Patogenia. - ¿Cómo se producen las alteraciones - funcionales en los órganos incretores?. En primera línea, naturalmente, por enfermedad anatómica o anomalía de los

órganos correspondientes, y luego a consecuencia de los im pulsos inervadores anómalos que regulan mal la actividad - del órgano; pero fianlmente, también por sufrir alteracio- nes la regulación de la función del órgano, desconocida to davía en su modo de cubrir las necesidades del organismo, de la correspondiente hormona. Sabemos también que en las glándulas sanguíneas se produce bajo determinadas circuns- tancias, un tipo de reacción que puede ser definido como - hiperplasia compensadora. Sabemos, por ejemplo, que en el tiroides, después de una resección parcial de su parénqui- ma, la parte restante cumple con absoluta precisión su tra- bajo, pero ignoramos el mecanismo de esta compensación. - No sabemos si la regulación de la actividad incretora a - las necesidades, se produce por vía nerviosa o si tiene - lugar por intercambio químico y el órgano hormonal. Ya an tes hemos hablado de los experimentos en animales y la pa tología humana nos ha facilitado el conocimiento sobre - las típicas alteraciones compensadoras del aparato glandu- lar, en el caso de supresión de un determinado órgano.

Pineles (B) fue el primero que reconoció que en este sentido cada enfermedad de un órgano endocrino significa en realidad una lesión pluriglandular. Hay que llamar - aquí la atención, con todo interés, sobre la conveniencia de un mayor o mejor empleo de este término. Los síntomas clínicos que a pesar de mostrar algunos rasgos del proce- so incretor anómalo, no pueden considerarse como elemen- tos de un cuadro típico de enfermedad endocrina, no deben encerrarse en el diagnóstico de alteración pluriglandular, sólo por el hecho de que se desconozca su profunda raíz -

---

(B) Citado por Bauer, J.- Secreciones Internas, 1.926, - pag. 231.

genética. El conocimiento de la constitución, o por lo menos algunos fundamentos de la biología de la herencia son precisos para evitar el cómodo diagnóstico, sin valor desde cualquier punto de vista, de las llamadas alteraciones pluriglandulares, de que nos servimos tan frecuentemente - sólo para enmascarar nuestra ignorancia. La génesis de estos estados patológicos, de los que como ejemplo más marcado nombraremos sólo la adiposidad, no se puede comprender cuando se toma en consideración solamente el análisis de los órganos hormonales sin recurrir a los complejos constitucionales que la rigen, al principio de cuyo estudio y - comprensión nos encontramos todavía (B).

La endocrinología necesita de la patología de la constitución; sin ella se llega a una falsa comprensión de los diversos procesos, como ocurre desgraciadamente con fre-cuencia. Se debe de reservar el diagnóstico de alteración pluriglandular, solamente para aquellos casos en los que se puede demostrar de manera cierta una hiper o hipofun- ción simultánea de varios órganos endocrinos. Las alteraciones funcionales compensadoras de algunos órganos hormonales en alteraciones primarias de una glándula aislada, pertenecen al cuadro de la enfermedad primaria monoglandu- lar, en tanto no sobrepasen como mucho la medida típica y común de las alteraciones funcionales descompensadoras. - Así pues, existiendo una regulación de la producción hormonal, lo mismo por vía nerviosa que por vía hormonal o sea, por vía química, en el sentido ya citado, debemos también contar con una alteración de este mecanismo de regulación que puede no corresponderse directamente al órgano incre-

---

(B) Tomado de Bauer, J.- Secreción Interna, 1.926, pág. - 231.



tor afectado, sino limitarse sólo a los trastornos de dicho mecanismo. Por el momento no podemos practicar un análisis y hacer el diagnóstico preciso de estos mecanismos morbosos.

La explicación y la comprensión de los estados endocrinos morbosos requiere, no sólo el conocimiento de los procesos que se desarrollan en el aparato hormonal, sino también la consideración de los más diversos estados y del variable modo de reaccionar de los demás órganos.

Cuando vemos que el mismo grado de hipertiroidismo, - en lo que se refiere al cuadro histológico del tiroides y al aumento del metabolismo basal, en unos enfermos produce el cuadro completo de la enfermedad de Basedow, en -- otros, algunos síntomas como taquicardia, diarrea o irritabilidad nerviosa aumentada, puede llegar uno a la conclusión de que el mismo hipertiroidismo puede tener como consecuencia diversos estados, según la cualidad y el modo de reacción de los órganos de producción, cuyos límites de irritación frente al hipertiroidismo pueden ser -- individuales y, temporalmente, en modo alguno distintos. Cuando la supresión de las glándulas genitales en edades infantiles, puede dirigir el desarrollo futuro del hábito en tan diversas formas como representan la adiposidad o el crecimiento eunucoide, cuando, por ejemplo, por la castración de la mujer engordan unas y adelgazan otras, cuando tras la inyección de igual cantidad de adrenalina observamos reacciones distintas, como en unos solamente un aumento de la presión arterial, en otros glucemia, en otros temblor, palidez y síntomas digestivos y en -- otros, en fin, ninguna reacción en absoluto, es evidente la importancia funcional que en estos procesos tienen -- los órganos endocrinos y su modo de reacción.

Algunos autores en estos últimos tiempos -se trata recuérdese, de la segunda década de este siglo- piensan que el diverso modo reaccional puede tener su base en las diferencias del medio iónico. Pequeñas diferencias, especialmente entre el potasio y el calcio o diferencias mínimas de la acidez de los tejidos, pueden determinar por completo, distinta reacción de iguales órganos a la misma hormona o a su supresión, aunque por ahora no han podido ser demostradas. Tampoco las numerosas investigaciones - que se ocupan de estudiar la alteración de la acción hormonal bajo la influencia de diversos iones son suficientes para basar esta hipótesis. La acción de la tiroxina, lo mismo que la de la insulina por ejemplo, se refuerza - por determinadas dosis de potasio y se disminuye por el - calcio. Hasenhörl, sin embargo, no ha podido confirmar esta acción para la insulina en sus experimentos (B).

En todo caso hay que admitir que las alteraciones del medio iónico pueden influir en las acciones de una hormona o en su ausencia, pero cuál sea la causa íntima de los modos de reacción individual de origen constitucional, es por ahora un hecho absolutamente hipotético.

c) Clínica y terapéutica. - Nos ocuparemos ahora de - dar una visión panorámica sobre la patología y el tratamiento de aquella época en la parcela de la endocrinología que nos ocupa, que es el tiroides. Empezaremos viendo las opiniones que en este sentido se emiten sobre el - hipotiroidismo y el mixedema, para continuar estudiando a continuación el resto de los procesos tiroideos.

---

(B) Weitz St. y Benkovics. Z, Kylin, E. y Zondek, H, Hasenhörl, y Hogler, F.: Citados por Bauer, J.- Secreciones Internas, 1.926, pág. 233.

1.- Hipotiroidismo y mixedema.- Tras de que Gull - describiera por primera vez en el año 1.873 los 5 casos - de "Cretinoid status superving in adult lif of women" y de que William Ord, algunos años más tarde, denominara este - cuadro de mixedema (B), fueron en los años 1.882-83 los ci - rujanos suizos Reverdin (1,2) y Kocher (3), los primeros - que relacionaron esta entidad nosológica con la hipofunción tiroidea, hallazgos que ya hemos citado cuando describimos la base experimental, ya que su clínica coincide en todo - con lo que se observa por ellos en una larga serie de en - ferms bociosos operados de tiroidectomía. Reverdin llamó a este proceso mixedema post-operatorio; Kocher caquexia - estrumipriva. La experiencia de transplantar órganos, pri - mitivamente practicada por Schiff en 1.884 (4), y por von Eiselberg sobre todo, pero también los exitos terapéuticos conseguidos (Murray 1.891) y después tras la administración oral de sustancias tiroideas introducidas por Howitz, cie - rran de modo perfecto la cadena demostrativa de la patoge - nia del mixedema.

En tanto que hagamos una descripción clínica del sín - drome de la insuficiencia tiroidea, hemos de hacer notar - y subrayar el hecho de que el síndrome corresponde entera y absolutamente al cuadro sintomático artificialmente pro - ducido en los animales de experimentación, como ya se ha visto en uno de los párrafos precedentes. Claro es que de forma diferente, según la edad en que se presenta la in - suficiencia tiroidea, que puede tener lugar en el indivi - duo adulto en pleno desarrollo, mixedema del adulto, en - la infancia, mixedema infantil, o durante la vida embrio -

---

(B) Citados por Bauer, J.- Secreciones Internas, 1.926, - pag. 249.

naria, mixedema congénito. Las diferencias, como es fácil de comprender, dependen del hecho de que la función tiroidea que regula el desarrollo y el crecimiento sólo en las dos últimas formas, se halla interesada de modo diverso en cada una de ellas. Existen síndromes también diferentes - según el grado de la insuficiencia tiroidea que puede abarcar toda una gama, desde la normalidad hasta la atiroidosis absoluta y depende asimismo del distinto modo de reacción de los órganos a la deficiente actividad secretora - del tiroides.

Este último punto tiene gran importancia, sobre todo en los casos en que la insuficiencia glandular es ligera; en los casos en que existe una hipofunción intensa o absoluta, raro es que la compensación de los demás órganos baste nunca a mantener dentro de la normalidad el equilibrio funcional y en ellos el factor reaccional de las demás - glándulas endocrinas juega un papel casi inapreciable, no pudiendo éstas vencer nunca la falta de tiroxina adoptando el cuadro clínico, en los distintos casos, una analogía tan perfecta, que las diferencias individuales serían difíciles de distinguir.

Cuando, por el contrario, el defecto hormonal es ligero, mínimo a veces, la reacción individual y la actividad de las demás glándulas para restablecer el equilibrio alterado se hacen bien patentes y la enfermedad muestra los - más diversos matices y variantes del cuadro clínico que, en relación continuada, van desde la atiroidosis completa hasta el hipotiroidismo monosintomático más ligero o hasta la normalidad absoluta.

Tales casos leves oligosintomáticos se ha llamado por -

algunos autores mixedemas frustrados (B), pero otros hacen constar con insistencia que en tales supuestos casos de hipotiroidismo monosintomático, lo que les da carácter patológico, no es una deficiente actividad tiroidea, sino más bien un modo genuino de reaccionar del órgano afecto, que necesita para su normal función una mayor cantidad de tiroxina de la que dispone; en ellos no podrá hablarse, por tanto, de un hipotiroidismo verdadero, sino más bien de una particularidad constitucional de la glándula en cuestión afecta en su mecanismo regulador. En tales caso claro es que la terapéutica tiroidea fracasará. Podemos pues decir que no debe hablarse de formas hipotiroideas monosintomáticas y que solamente estamos autorizados a hacer un diagnóstico de hipotiroidismo cuando hallemos varios signos de deficiencia tiroidea que nos hagan sospechar de una hipofunción de esta glándula.

Sin considerar el complejo de la personalidad de un individuo enfermo, sus particularidades condicionales y constitucionales, es imposible como más adelante veremos, la comprensión de la clínica, no sólo del hipotiroidismo sino de todos los demás procesos endocrinos y en general de toda la medicina interna. Así pues, todos los métodos de diagnóstico ideados con fines didácticos, deben contrastarse y analizarse siempre ante cada enfermo.

En la clínica del hipotiroidismo destaca en lugar preferente la alteración típica de la piel, que da nombre al síndrome. La piel se engruesa, adquiere aspecto hinchado,

---

(B) Hertoghe, Leopold-Levi y H. de Rothschild, citados por Bauer, J. - Secreciones internas 1.926, pág. 250

pastoso, que en ocasiones se puede confundir con el de los demás edemas crónicos renales, de los que se diferencia - por no dejar huella tras la presión digital; hecho que se explica porque la piel en el mixedema no se encuentra embebida de líquido, sino que sufre una alteración estructural específica, que es el resultado de la infiltración de una sustancia mucilagínosa. La piel está seca, fría, se descama con facilidad y en las partes declives se desplaza con dificultad. Esta alteración es, sobre todo, característica en la cara, en la nuca, en las fosas supraclaviculares y en las porciones distales de las extremidades. Los párpados engrosados a menudo, sacciformes, dejan apenas entre sí una ligera abertura; los labios hinchados, la nariz abultada, las mejillas llenas, colgantes, y las arrugas del rostro, transforman de tal suerte la fisionomía que estos enfermos, junto con su pereza mímica e intelectual, producen al que los contempla una impresión de somolencia y de estupidez. Las arrugas frontales son profundas, a pesar del engrosamiento dérmico el dorso de la piel y manos estumefacto, los dedos son toscos, gruesos y las fosas supraclaviculares aparecen rellenas de pániculo adiposo. La piel de los mixedematosos es por lo general pálida, cerea y con frecuencia tiene un tinte amarillento, hasta moreno claro. Los labios y la nariz pueden presentar un aspecto más o menos cianótico. La piel seca y descamada ofrece un terreno favorable a procesos inflamatorios crónicos, en combinación con la circulación alterada de estos enfermos, que favorece en ellos la aparición de sabañones. Las manos y pies fríos y rojos de los hipotiroideos se diferencian de los de trastornos nerviosos vasomotores no sólo por su especial edema y grosor sino también por la sequedad de la piel. Algunas veces las alteraciones mixedematosas de ésta invaden las mucosas y producen hipertrofia y sequedad de las fauces, de la úvula, de la laringe, con

cambio consecutivo de la voz, dificultad de la respiración nasal y, como consecuencia de la participación de la trompa de Eustaquio, de la caja del tímpano y de la membrana tímpanica, la sordera es otro de los síntomas. La lengua se hipertrofia y a veces macroglosia con falta de espacio, sobresaliendo entre las arcadas dentarias. Los cabellos son en todo el cuerpo secos y quebradizos y caen con facilidad, siendo característica la zona externa de la calvicie sobre la oreja y en la nuca y especialmente la pérdida de la porción externa de las cejas (B). A este síntoma, conocido con el nombre de signo de Hertoghe, no debe atribuírsele según la experiencia de la época una gran importancia diagnóstica, ya que con mucha frecuencia se encuentra en hipotiroideos y a veces en el mismo hipertiroidismo. Las uñas son quebradizas y muestran estrias; al lado de estas alteraciones dérmicas, se presentan con la mayor frecuencia trastornos psíquicos; los enfermos son tardos de ideas en su palabra, en su movimientos, sin energía y sin voluntad; vegetan horas y horas y no desarrollan actividad alguna. Ha sido comparada esta situación con el sueño invernal de algún tipo de animal, trabajo que comienza no se concluye, no raramente se ven presentarse en el curso la enfermedad psicosis pronunciadas del tipo de la alucinación o de la melancolía. En el mixedema del niño los transtornos intelectuales pueden alcanzar grados más elevados y conducirles al idiotismo.

Los hallazgos clínicos por parte del sistema nervioso no ofrecen caracteres especiales; alguna vez transtornos de olfato y del oído y en algun caso típico, neuritis óptica. El aparato circulatorio, comprobado ya en los animales

---

(B) Sturgis, C.- Citado por Bauer, J.-Secreciones internas  
1.926, pág. 252.

de experimentación, ha mostrado grados de arterioesclerosis y alteraciones vasculares intensas. Las reacciones vasomotoras son notoriamente lentas e imperfectas.

Zondek, en estos últimos años que nos ocupan, ha descrito lesiones características del miocardio a las que ha llamado corazón mixedematoso. A la percusión y al examen radiológico, se comprueba una dilatación de ambas mitades cardíacas a menudo considerable, y las contracciones se perciben lentas y superficiales. La apatía del individuo se refleja, según la frase de Zondek, también en su músculo cardíaco, los tonos son débiles, el electrocardiograma muestra ausencia o debilidad de las ondas auriculares y terminales. Con tratamiento tiroideo esta dilatación cardíaca cede (B).

En el aparato digestivo se encuentran alteraciones dentarias, cayéndose con frecuencia los dientes y presentando abundantes caries. No se presentan trastornos típicos de secreción gástrica y sí se observa con mucha frecuencia estreñimiento que alcanza a veces intensidad. La cantidad de orina está en general disminuida y su peso específico es elevado, sobre todo en los casos graves y prolongados se demuestran pequeñas cantidades de albúmina y hasta algún cilindro. En el hipotiroidismo de niño, el desarrollo de los genitales, como en general, el de todo el organismo, es precario, haciendo que la pubertad se establezca de un modo lento, deficitario y a veces nulo. Como consecuencia de la hipoplasia de los genitales, los caracteres sexuales secundarios aparecen imperfectos; sin embargo, a veces se dan casos de enanos hipoteroideos en los -

---

(B) Citado por Bauer, J.- Secreciones Internas 1.926, pág. 253



que el desarrollo de los órganos sexuales es normal y activas sus relaciones genésicas. En estos casos, como en los anteriores, el vello del pubis es también precario. Si la suficiencia tiroidea sobreviene en el adulto, la alteración genital del hombre se reduce al apagamiento de la libido y de su potencia, que se pueden recuperar con una medicación tiroidea. En la mujer se presentan con frecuencia hemorragias menstruales continuadas y profusas y sólo tras una insuficiencia tiroidea intensa y prolongada se produce la atrofia ovárica. Las enfermas mixedemato-sas pueden concebir y parir hijos normales y también parece que durante el periodo de gestación la función tiroidea se estimula con una mejoría consecutiva del síndrome hipotiroides(B). En cuanto a la sangre, se encuentra una frecuente anemia, pero no siempre, y hay que investigarla en todo caso, ya que el color amarillento pálido de los enfermos puede inducir a error. Las cifras de los eritrocitos pueden descender hasta inclusive a dos millones, observándose un cuadro hemático leucocitario constitucional degenerativo, que se caracteriza por disminución de los granulocitos, pudiendo estar también aumentados los eosinófilos. Pero este cuadro, que no tiene una relación inmediata con la función tiroidea ya que ni es constante ni específico - en ella, se modifica sin embargo, por la medicación tiroidea. Según comprobó Schoenberger(B), en la segunda decena de este siglo, la alteración metabólica en el hipotiroidismo es quizá el síntoma más notable e interesante del mixedema, en ningún otro proceso se halla tan retardado como

---

(B) Audebert y Claverie: Bull. de la Soc.d'obstétr. et - de gynecol. Tom. 20, pág. 79. 1921.

en estos enfermos y este hecho, descubierto por Magnus - Levi en 1.897(B), ha sido comprobado posteriormente por - diversos autores y por una pléyade de investigadores. La disminución puede ser hasta de un 40 ó 50% por bajo de la cifra normal; en algún caso, el mismo autor Magnus Levi - encontró descensos de hasta el 58%. El consumo de oxígeno por kilo y minuto, puede descender por bajo el 2 cms.; la actividad específico-dinámica de los alimentos es normal, pero es claro que ante un aporte alimenticio fijo, el gas to energético, como consecuencia de la inmovilidad de estos enfermos, es muy escaso y hará que los elementos nutri tivos imperfectamente quemados se acumulen, dando lugar - al aumento de peso, a la obesidad, a la que propenden estos enfermos. El metabolismo nitrogenado es también deficiente. Las cantidades eliminadas por la orina alcanzan tan - sólo 5 ó 9 gramos y a la administración forzada de nitróge no no sucede una eliminación proporcional de forma contra ria a lo que sucede en el hombre normal. Este nitrógeno es retenido en el organismo mixedematoso con una cantidad determinada de agua, y ambos se eliminan bajo la influencia del tratamiento tiroideo. Esta relación hidronitroge nada es constante según ha demostrado Boothby y colaboradores (40), mayor que en el suero y análoga a la de la - ovoalbúmina. La descomposición cualitativa de la albúmina no parece sufrir modificación alguna. La tendencia a la retención hídrica se manifiesta por lo oliguria habitual y por la deficiente eliminación en la prueba de agua de - Volhard. También la sudoración es escasa; en cuanto a la sales, no se ha podido demostrar el trastorno de su metabolismo, especialmente en lo que se refiere a la elimina-

---

(B) Citados por Bauer, J.- Secreciones Internas 1.926, pág. 255

ción de cloro, sodio, calcio y magnesio. Esta lentitud y escasez en las oxidaciones se refleja en la hipotermia y en la sensación subjetiva fatigosa de frío que presentan estos enfermos, que reaccionan del mismo modo que los animales de experimentación a las oscilaciones de la temperatura ambiente, acercándose en este sentido, y en cierto modo, a los organismos poiquilothermos (G.Cori) (B).

También existe en muchos casos esta analogía entre la clínica y el laboratorio de fisiología en lo que atañe al metabolismo de los hidrocarbonados; esto es, hay una tolerancia elevada y algunos no reaccionan con glucosuria a grande dosis de adrenalina. En otros, la tolerancia es normal y raras veces se encuentra disminuida o se observa glucosuria espontánea y con razón opina Falta que estos casos no son puros de hipotiroidismo, sino que están combinados con otras alteraciones coordinadas, probablemente con una insuficiencia pancreática.

Los mixedematosos tienen una glucemia normal, pero según los autores ingleses, tanto los hipo-como los hipertiroideos reaccionan a la hiperglucemia provocada con una curva más elevada y resistente que el individuo normal(B) Las alteraciones del esqueleto, y consecutivamente del crecimiento, sólo tienen lugar en los casos sobrevenidos en la infancia, en los que se observa un grado notable de retraso en la osificación, tanto que los niños de 6 años pueden semejarse a recién nacidos normales.

---

(B) Citado por Bauer, J.- Secreciones Internas 1026, pág. 257

(B) Gardiner-Hill, H., P.C. Brett, J. Forrest- Smith.-

Citados por Bauer, J.- Secreciones Internas. 1926, pág. 258

Las fontanelas se sueldan tardíamente, pudiendo a veces permanecer abiertas hasta los 20 años. Los cartílagos epifisarios no se osifican en algunos casos, en otros la osificación se retrasa largamente. La lentitud de desarrollo del esfenoides da lugar a la retracción nasal que imprime la fisionomía típica de aspecto cretinoide. La zona de proliferación cartilaginosa es delgada. La tiroxina - puede prestar grandes servicios en el proceso del desarrollo, ya que los cartílagos hipofisarios no sueldan hasta muy tarde permitiendo el crecimiento aun en edades, en que éste, en el hombre normal se detiene definitivamente.

La experiencia de la época es sin embargo, que entre todos los síntomas del hipotiroidismo, este del desarrollo deficiente es el más refractario al tratamiento, viéndose con frecuencia niños que tras la medicación tiroidea presentan sólo un crecimiento precario, a veces un enanismo como único indicio de hipotiroidismo. Sólo excepcionalmente, en enfermos muy precozmente tratados, se conseguiría un desarrollo normal o un gran desarrollo. En la mayoría de los casos, se encuentran lesiones atróficas del parénquima acompañadas de esclerosis fibrosa. En parte - de los casos se trata de una atrofia pura primaria; en - otros, de procesos inflamatorios degenerativos producidos por infecciones agudas o crónicas, especialmente fiebre - tifoidea, reumatismo articular agudo, sepsis, lues, tuberculosis, actinomicosis. Un número no escaso de mixedemas tienen un origen congénito abiotrófico puro, indudable - por su presencia familiar, por su desarrollo embriológico en un medio constitucional de inferioridad de la función tiroidea, por su combinación con otras anomalías y, en - fin, por la ausencia completa de factores etiológicos exógenos (44). Un proceso fisiológico como el embarazo ó pa

tológico de los órganos genitales femeninos, una impresión afectiva intensa, pueden en parte determinar el terreno de inferioridad tiroidea. Algunas veces se observa tras una operación la aparición de un Basedow espontáneo que se transforma en un mixedema por un tratamiento curativo roentgenológico a pesar de que éste ha sido practicado con la técnica más escrupulosa.

En los casos de mixedema congénito existe como base, según Pineles, una tireoaplasia(B) Thomas ha llamado tireo aplasia distópica a los casos en que sólo se encuentra como substancia tiroidea un tejido glandular rudimentario en la base de la lengua, con presentación de signos hipotiroideos ya que tal glándula rudimentaria no basta con mucho a cubrir las necesidades orgánicas de la hormona tiroidea(B). En otros casos, puede el individuo durante su desarrollo presentar tan sólo signos aislados de su insuficiencia y ser en apariencia, un sujeto normal. Son también de interés las alteraciones anatómicas que pueden presentarse en los demás órganos endocrinos del mixedematoso. Con frecuencia, pero de ningún modo con carácter constante, la hipófisis se ha lla aumentada con proliferación de las células fundamenta les. En las distintas reacciones individuales de la hipófisis a la insuficiencia tiroidea, ocurre ocasionalmente que la hiperlasia compensadora alcanza un grado tal, que acromegaliza, por así decir, el mixedema. Desde Pineles se han descrito muchos casos.

Las glándulas paratiroides no muestran en el mixedema alteraciones especiales. La aplasia tiroidea, como se sa-

---

(B) Citado por Bauer, J.-Secreciones Internas. 1926, pág. 259

(B) Thomas, E. Citado por Bauer, J.-Secreciones Internas - 1926. pág. 261

be desde Maresch, no produce en ellas modificación alguna; por el contrario, el tipo se detiene en su desarrollo o involuciona prematuramente. También la zona de la corteza - suprarrenal y la zona medular se detiene en su crecimiento y se esclerosan (Wegelin) (B).

Vamos a mencionar ahora brevemente las formas clínicas que sobre esta enfermedad se describían en ese momento. En la descripción de éstas cabe hablar de un mixedema congénito e infantil, que se diferencia del adulto por la escasez del crecimiento, así como por la limitación mayor, grave a veces, de las funciones psíquicas. La diferenciación de los casos congénitos, aplasia tiroidea, de los infantiles es, como ya veremos, prácticamente imposible la mayoría de las veces, ya que la insuficiencia tiroidea indemostrable en muchos casos, no da síntomas en el momento del parto, sino algún tiempo después del nacimiento. Los casos de mixedema congénito infantil, también son conocidos con el nombre de cretinismos esporádicos (B). En tanto que el mixedema clásico apenas ofrece dificultades en el diagnóstico, hay formas clínicas atenuadas rudimentarias de hipotiroidismo, en las que a menudo no se hace este diagnóstico, porque no se piensa en él. El abatimiento, la pereza, la sensación de pesadez en la cabeza, de frío, el aumento de peso, trastornos gástricos y menstruales, deben hacer pensar en un hipotiroidismo. Las alteraciones características de la piel aun cuando no sean muy marcadas y se reduzcan sólo a una ligera dureza o sequedad o a una coloración amarillenta pálida, nos ayudarán a asegurar el diagnóstico. Hay procesos que se encuentran en la lince de lo normal, forzando el campo de la patología en los -

---

(B) Citado por Bauer, J.- Secreciones Internas, 1.926, p.260.

(B) Citado por Bauer, J.- Secreciones Internas, 1.926, p.260.

que se mantienen gracias a un trabajo forzado de su glándula tiroidea, cuya secreción no es desde óptima, sino - máxima y que sin ser enfermos muestran ciertas particularidades en su morfología, en su temperamento, dada su personalidad que hace pensar en una actividad tiroidea alterada. Son estos casos los llamados de constitución hipotiroidea o temperamento hipotiroideo.

2. Hipertiroidismo. - Después de estos comentarios sobre el mixedema, nos vamos a ocupar del estado en que se encontraba el conocimiento del fenómeno inverso, es decir, del hipertiroidismo, concretamente de la enfermedad de Basedow, en el momento en que Marañón irrumpe en la endocrinología. Después de que los médicos Parry, inglés, a fines del siglo XVIII, Flajani, italiano, en 1802 y Graves en 1835, coincidieron en sus observaciones sobre este complejo sintomático, fué Karl von Basedow, médico alemán, quien hizo la primera descripción clásica de esta enfermedad que lleva su nombre con sus síntomas característicos, el exoftalmos, la taquicardia y el bocio(B). Moebius, en 1876, fue el que atribuyó este proceso a un hiperfunción tiroidea(B), - teoría que hasta nuestros días no ha podido ser modificada, si bien exige ciertos complementos. No solamente la experimentación en los animales, sino las observaciones en el hombre, han demostrado que el síndrome clásico de este proceso se puede provocar en casos determinados artificialmente por la administración de substancia tiroidea.

Esta bien demostrado que un paciente obeso que ingiere durante algún tiempo un exceso de tiroidina exógena -

---

(B) Tomado por Bauer, J. - Secreciones Internas 1926, pág. 268

(B) Citado por Bauer, J. - Secreciones Internas 1926, pág. 268

contrae un Basedow típico grave e incluso con exoftalmos e hipertrofia tiroidea, síntomas estos que tras la supresión de la terapéutica pueden terminar por desaparecer,- haciéndolo sólo al cabo de unos meses (NOTTHAFT) (B).

Si bien es cierto que esto es excepcional, tanto como la dosis de tiroidina que lo provocó en este caso, no lo es menos que frecuentemente salgan casos atenuados con - sintomatología incompleta, que son producidos por la administración excesiva de preparados tiroideos. Así, basándonos en estos hechos, pero sobre todo en los que la - experiencia clínica diaria nos proporciona, no podemos hacer una separación brusca entre la enfermedad de Basedow clínica y las distintas modalidades y grados de hipertiroiidismo que pueden ir en transición gradual desde la normalidad hasta aquélla; tanto es así, que aún los más acervos defensores de esta división (B), pueden marcar de un modo fundamental y seguro límites, encontrándonos con formas - frecuentes en las que ni el cuadro clínico, ni su origen, ni su curso, permiten su clasificación ordenada. Con esto, sin embargo, no queremos en modo alguno decir que las diversas formas que pueden hallarse dentro del cuadro de hipertiroidismo sean diferenciables únicamente por la mayor o menor intensidad de éste, es decir solo dependientes de la cantidad de secreción tiroidea que se vierte en la circulación. La diferencia está más bien en la capacidad - reaccional de los órganos, diversa en cada individuo, al aumento de la tiroxina, esto es, en el equilibrio constitucional de cada enfermo.

---

(B) Citado por Bauer, J.-Secreciones Internas. 1926, pág. 268

(B) CHVOSTEK, citado por Bauer, J.-Secreciones Internas 1926, pág. 269.



La clínica de esta enfermedad puede mostrar los más - diversos síntomas. Algunos de ellos, muy característicos, son el aumento difuso más o menos grande del tiroides, que adquiere aquí una consistencia blanda en principio, más - tarde dura y resistente y en el que se percibe un ruido - vascular vibratorio producido por la enorme vasculariza-- ción del órgano, riqueza sanguínea que produce también - ocasionalmente el latido pulsátil y que determina los cam-- bios intensos accidentales en el volumen de la glándula. Este bocio basedowiano, blando, parenquimatoso, intensamen-- te vascularizado, no produce casi nunca la compresión de la tráquea como ya Kocher señala acertadamente. Más no - debe pensarse que un tiroides con su gran hipertrofia, sus soplos vasculares y sus vibraciones, determina siempre - una sintomatología hipertiroidea grave, y así hay Basedows típicos con cuadros clínicos de intensidad grave que pue-- den presentarse en ausencia de los signos descritos con - hipertrofia unilateral casi siempre de un lóbulo derecho, en un bocio adenomatoso nodular, y aun sin aumento alguno del tamaño de una glándula. En estos últimos casos, habrá que investigar si la hipertrofia no existía anteriormente, si no podemos revelarla por un aumento voluntario de la - presión intratorácica o si se trata de un bocio retroes-- ternal. La histología o anatomía patológica de la glándu-- la que sufre el proceso de hipertiroidismo corresponde en-- teramente a su grado clínico de hiperfunción, esto es, un bocio hipertrófico hipersecretor, en el sentido de Breit-- ner (41). Las primeras alteraciones histológicas del ti-- roides en la enfermedad de Basedow, fueron descrita por - Muller, en el año 1893 (B), mostrando así su extraordina-- ria similitud con la glándula de los niños: la substancia

---

(B) Citado por Bauer, J.-Secreciones Internas. 1926, pág. 270

coloidea disminuida y es más líquida, el epitelio de las - vesiculillas se halla en estado de proliferación, llenando los en ciertos sitios con excrecencias papilomatosas y viéndose en ellas también abundantes restos de epitelio descamado. Las vesículas, por las irregularidades de sus alteraciones, presentan un polimorfismo muy característico: en la porción intersticial una intensa hiperhemia y proleferación del tejido linfático. Este cuadro histológico no se observa sin embargo, en todos los casos de enfermedad de Basedow; a menudo se presenta sólo en el aspecto de hipersecretor, otras veces en el aspecto hipertrófico, pudiendo se presentar la imagen de un bocio coloideo adenomatoso nodular, pero lo más frecuente es que el carácter histológico varíe en diversas porciones de un mismo órgano. Sin embargo, a pesar de esta falta de unidad en el cuadro histopatológico, siempre se hallan en toda glándula enferma elementos que caracterizan por sí solos el proceso basedowiano (Kocher, Wegelin) (55). La disminución de la masa coloidea representa químicamente un descenso del contenido yódico de la glándula; la no constante correspondencia del cuadro crítico histológico muestra, por una parte, la limitación de los medios de investigación para juzgar microscópicamente el estado de actividad funcional de un órgano y por otra parte, que no es sólo el índice de actividad secretora del tiroides, sino además la facultad reaccional de los demás órganos la que determina el cuadro clínico de esta enfermedad en sus distintas formas.

Las manifestaciones llamativas importantes del hipertiroidismo las hallamos en el campo del sistema nervioso y del metabólico. La excitabilidad de aquél puede alcanzar grados enormes y presentarse en sus diversos tramos - con distinta intensidad; el síntoma objetivo más fácil de

percibir y más constante es el fino temblor de los dedos y de las manos extendidas y separadas, de la lengua, de los párpados y de los grandes grupos musculares. La intranquilidad e inquietud grande de estos enfermos, su estado de ánimo extraordinariamente alterable, su excitabilidad e insomnio, son signos típicos de hipertiroidismo. Esta labilidad afectiva y la inconstancia de las ideas, - puede bien en casos raros llegar a producir verdaderos estados de excitación maníaca, o también depresivos con alucinaciones, confusión, miedo y otras alteraciones psíqui-cas diversas. Se trata en estos casos, sin embargo, más que de síntomas hipertiroideos propiamente, de estados de perturbación psíquica latente, puestos de relieve por el hipertiroidismo, pues así como el temblor es fácil de reproducir artificialmente por la administración excesiva de preparados tiroideos, la producción de psicosis en estas circunstancias sólo se observa en casos excepcionales. Dolores de todas clases, a menudo de tipo reumatoideo, cefaleas, estados neurálgicos, también son signos de hipersensibilidad (Falta).

Es especialmente notable la hiperirritabilidad del - sistema nervioso, determinante en su mayor parte de los - diversos síntomas oculares, circulatorios, digestivos, etc.

Goetsch, en América, emplea la prueba de la sensibilidad a pequeñas dosis de adrenalina como diagnóstico o prueba diagnóstica de hipertiroidismo (B): esta prueba, conocida ya hace largo tiempo en Europa, no es fiable ya que una hipersensibilidad a la adrenalina, comprobada de tal modo, no demuestra en manera alguna un hipertiroidismo, sino una

---

(B) Citado por Bauer, J.- Secreciones Internas, 1.926. pag. 271.

reacción particular.

Los síntomas oculares son, entre todos los de la enfermedad de Basedow, los más llamativos y entre éstos el exoftalmos que ha hecho que la enfermedad se llame también enfermedad de los ojos saltones. La prominencia del globo ocular puede en algunos casos ser tan grande que de lugar a una laceración corneal y hasta inclusive la luxación del globo. El exoftalmos es en la mayoría de los casos bilateral, raramente asimétrico o unilateral. Las opiniones difieren para explicar este fenómeno. Basedow lo atribuye a un aumento del tejido adiposo retrobulbar; otros, a una dilatación de las venas retrobulbares; otros, a la hidratación de los vasos arteriales orbitarios con hipertrofia secundaria del tejido adiposo de la órbita. Contra tales teorías está la ausencia de las alteraciones vasculares del fondo del ojo, pero sobre todo el hecho de que el exoftalmos se puede presentar, si bien en casos excepcionales, bruscamente durante una noche. Hay que considerar también que desde Claudio Bernard se ha comprobado repetidas veces la experiencia de provocar en perros, gatos y conejos el exoftalmos por excitación simpática cervical. Recuérdese también, a este respecto, la acertada comparación de Moebius, de esta expresión del rostro de terror perenne provocada por la excitación del simpático con la retracción ocular, el exoftalmos que sucede regularmente a la parálisis simpática. Debemos, pues, orientarnos en el sentido de una teoría muscular del exoftalmos, como ya Jaboulay lo ha hecho al parecer el primero.

En un principio se pensó en que una contracción del fascículo muscular liso inervado por el simpático en la fisura orbital inferior como músculo orbitario, impulsaría

hacia fuera el globo ocular. Más evidente pareció, sin embargo, la acción del fascículo muscular liso, también de - inervación simpática, que rodea en forma cilíndrica la porción anterior del globo, insertándose por delante en el - Septum orbitale, esto es, en la aponeurosis de los párpados y por detrás en el ecuador del globo ocular, músculo que siendo antagonista de los cuatro rectos atraería el - globo ocular hacia afuera (Landstrom). Esta teoría halló una réplica seria en las minuciosas investigaciones anatómicas de Krauss (56), que encontró que el curso del músculo en los párpados y en la sección anterior del tejido conjuntivo orbitario no correspondía a la descripción que hacía Landstrom, y no era por tanto capaz de la propulsión - del globo ocular. Sobre este punto se encuentran diferencias esenciales en cuanto a la relación anatómica entre - animales corrientes de laboratorio y el hombre y el mono, según las cuales en estos órganos no se produce exoftalmos nunca por la excitación del simpático cervical. Podríamos, pues, pensar que el exoftalmos de los basedowianos estaría determinado por un edema del tejido retrobulbar que, a modo de edema angioneurítico, se produciría por la acción inmediata de la secreción tiroidea, en cuyo favor hablaría también el síntoma del edema palpebral descrito en esta enfermedad así como el éxito de la operación propuesta por Dollinger en el exoftalmos muy intenso (B), que consiste en una resección del músculo orbitario externo para procurar espacio al tejido celular hipertrofiado y secundariamente indurado. Alteraciones estas consecutivas al edema que explican el porqué muchas veces el exoftalmos de la enfermedad de Basedow es el último síntoma que desaparece, no haciéndolo casi nunca por completo y permaneciendo a veces

---

(B) Citado por Bauer, J.- Secreciones Internas, 1.926, - pág. 273.

absolutamente invariable. Pero también esta teoría, como la muscular, encuentra en este momento argumentos en contra. En primer lugar, procesos que producen estados intensos de estasis y edemas de la cabeza por compresión del seno venoso superior, tumor o nefropatía, casi nunca terminan en el exoftalmos. Segundo, porque un edema agudo angioneurítico típico, sólo excepcionalmente adquiere esta localización. Tercero, porque sería difícilmente comprensible la electividad absoluta de estos tejidos para la toxina de Basedow y cuarto, en fin, porque habría que buscar una explicación a la persistencia de este edema. Así, por ejemplo, muchos se inclinan a pensar en una contracción de la musculatura lisa orbitaria por excitación del simpático, especialmente del músculo descrito por Muller, que recubre la fisura orbital inferior, que actuaría propulsando el globo, no directamente como se pensaba, sino de un modo indirecto, por estrangulación de los pequeños troncos venosos y linfáticos. Las investigaciones anatómicas de Krauss (56) , han demostrado que estos pequeños vasos venosos y linfáticos orbitarios atraviesan el plano muscular liso de la fisura orbital inferior para ganar la fosa pterigopalatina y asimismo, demostró experimentalmente que la contracción del músculo de Muller produce éstasis en el líquido orbitario. Esta teoría trata de explicar por qué el exoftalmos se puede producir rápidamente y dar a la fisonomía el aspecto de terror característico y por qué la breve excitación eléctrica que, por ejemplo, se produce en el curso de una operación de extirpación del bocio no es suficiente para determinar la aparición de exoftalmos. Las situaciones que el exoftalmos puede provocar dan lugar a la serie de signos de Moebius, Dalrymple, Grafe, etc., - que han llenado las historias clínicas de este tipo de enfermos durante muchos años.

La gran irritabilidad del sistema nervioso vegetativo del hipertiroideo se manifiesta de modo extraordinario en el aparato circulatorio, taquicardia que alcanza en ciertos casos grados enormes de 160 pulsaciones y más y que es uno de los síntomas más constantes del hipertiroidismo, aun del provocado experimentalmente. Una frecuencia de 100 a 120 pulsaciones puede persistir en algunos sujetos durante muchos años.

El corazón late con la violencia característica, con un gran eretismo, mostrando la sintomatología respectiva, esto es, aumento del latido de la punta, del latido precordial, del epigástrico, de la aorta abdominal y de los vasos del cuello; síntomas que se acentúan más por la dilatación escasa de los vasos periféricos, con el aumento consecutivo de la tensión arterial del centro de la periferia (B), produciéndose lo que los clínicos de la época llaman pulso celer, eventualmente pulso retiniano y oscilación pulsátil de la cabeza, como si se tratara de una insuficiencia aórtica. La presión sistólica puede ser normal, o estar ligeramente aumentada; por el contrario, la tensión del pulso, es decir, la presión diferenciada entre la sistólica y la diastólica, es a menudo como la insuficiencia aórtica elevada; por regla general se perciben soplos sistólicos (Wahlberg ) (B).

Sólo en un tanto por ciento muy elevado de enfermos antiguos se advierten alteraciones del músculo cardíaco, sobre todo dilatación más o menos frecuente e hipertrofia, consecutivas ambas, como se comprende fácilmente, al intenso e inútil esfuerzo hiperfuncional.

---

(B) Krauss, F.: Citado por Bauer, J.-Secreciones Internas, - 1.926, pág.275.

(B) Citado por Bauer, J.-Secreciones Internas, 1.926, p.276.

Tales estados de debilidad cardíaca que amenazan la vida de estos enfermos, se hacen preceder siempre por alteraciones del ritmo y no son sólo consecuencia sino también causa de la fatiga del mecanismo circulatorio, fibrilaciones auriculares persistentes o más raramente extrasístoles que son el anuncio del desfallecimiento. El bloqueo cardíaco en hipertiroideos sólo se comprobó en una aceleración de las contracciones auriculares, permaneciendo invariable el ritmo ventricular, lo que hace pensar que la acción de la tiroxina se localiza en el seno. Esta taquicardia sinusal puede a veces alcanzar el grado de paroxística. No hay pues duda alguna que la mayoría de los casos de muerte súbita en enfermo de Basedow habría que explicarla por el tránsito de la fibrilación auricular a los ventrículos, fenómeno que ha sido provocado experimentalmente en los animales por la inyección de la tiroxina (57,58).

Por lo demás, aun en los casos leves el electrocardiograma muestra una modificación especial. Las llamadas ondas auricular y terminal son, al contrario de lo que ocurre en el mixedema, francamente elevadas. Las manifestaciones subjetivas producidas por estas alteraciones del aparato circulatorio, dependen claro está del diverso modo de reaccionar de cada individuo. Hay que asociar a la excitabilidad vasomotora intensamente alterada, los cambios consecutivos de palidez y enrojecimiento, las oleadas de calor tan molestas y las sudoraciones bruscas y profusas, las palpitaciones, la sensación de latido del cuello, cabeza y abdomen que son todos síntomas frecuentes en el hipertiroidismo. También no raramente se dan por el contrario enfermos con gran taquicardia y dermatografismo intenso, en los que estas anomalías no ha producido jamás sensaciones subjetivas (Zondek, Bickel) (B), (59,60).

---

(B) Citados por Bauer, J.-Secreciones Internas, 1.926, p.277.



En cuanto al aparato respiratorio, estos enfermos pueden presentar frecuentemente un tipo de respiración superficial acelerada y regular, que va a veces acompañada de sensación de disnea. La imposibilidad de estos enfermos de dilatar su tórax en los movimientos inspiratorios, como normalmente ha sido descrita con el nombre de signo de -- Bryson, es probablemente sólo un signo de debilidad muscular general que se refleja también en los músculos respiratorios. A menudo los enfermos presentan una tos nerviosa, pero esto es sólo excepcional y a veces hay abundante broncorrea.

Con respecto al aparato digestivo, el síntoma crucial es la diarrea; grados extremos de ésta no son en todo frecuentes, si bien a veces se observan de 20 a 30 deposiciones y el abdomen adquiere consecutivamente el estiramiento abarquillado típico del cólera. Raramente se ven melenas; con más frecuencia, las heces tienen carácter esteatorreico (Salomón, Falta). Las emociones psíquicas suelen aumentar la diarrea; simultáneamente a estos síntomas se presentan en ocasiones vómitos. El yodo, del que más adelante hablaremos, es la terapia de elección ante estas crisis paroxismales, debilitadoras y aun peligrosas para la vida del enfermo, que tanto recuerdan a las de los tabéticos. El apetito es a veces exagerado, los valores de acidez gástrica no muestran carácter alguno. Finalmente, hay hipertiroideos con estados pertinaces de estreñimiento espástico. A veces se han descrito alteraciones funcionales hepáticas. La ictericia, que en la literatura sólo se menciona de forma excepcional, obedece sin duda a complicaciones con otros procesos, como hemos visto secundarias a lesiones cardíacas. La piel de los basewianos es siempre húmeda y ligeramente roja, casi siempre fina y -

delicada, algunos enfermos están continuamente bañados por el sudor. La resistencia eléctrica de la piel está disminuida como consecuencia de esa impregnación húmeda (S. de Vigoroux). En ciertos casos se desarrolla una pigmentación de tipo addisoniano, de preferencia en torno a los ojos, cuello, alrededor del pezón, en la línea alba, en los genitales, pero que se extienden también a todo el cuerpo sólo muy excepcionalmente. Signo muy importante es la tumefacción consistente y elástica de las extremidades inferiores, que no deja huella tras la presión digital, que para los autores de la época se trata en parte de lipomatosis, en parte de trofoedema o de alteraciones esclerodérmicas. Otros enfermos presentan urticaria o prurito. La caída del cabello, ligera o moderada, es un síntoma - que se presenta con mucha frecuencia en el hipertiroidismo; en casos graves puede dar lugar a la calvicie en placas, a la caída de la barba, de las cejas, de las pestañas, y del vello del cuerpo. A veces las uñas se tornan quebradizas y los dientes se carian rápidamente. Los trastornos del metabolismo son quizá los que produzcan manifestaciones más importantes y características del hipertiroidismo. Sólo la simple inspección clínica de estos enfermos, que descienden de peso a pesar de la alimentación rica, demuestra la aceleración de sus funciones metabólicas. Algunos casos son atacados periódicamente de descensos bruscos de peso que les pueden conducir a la caquexia. El metabolismo investigado en los basedowianos muestra una aceleración tal de procesos de combustión como no se presenta en ninguna otra enfermedad. El metabolismo basal, según ha demostrado primeramente Muller (58), puede ascender hasta un 100% y aun más sobre lo normal. El hipertiroideo en reposo se comporta como un individuo normal en pleno trabajo intenso; es claramente comprensible que da-

das estas circunstancias, habrá un gran adelgazamiento que sólo una hiperalimentación puede detener o retardar. Muller ha comprobado asimismo, un aumento en el metabolismo proteico con un balance nitrogenado negativo. Sin embargo, este aumento se refiere sólo a la albúmina de reserva o depósito celular, quedando intacto el material albuminoideo necesario a las funciones internas celulares llamado cociente de actividad (61). El consumo de oxígeno del trabajo muscular en los hipertiroideos está frecuentemente elevado sobre lo normal, sobre todo porque el retorno a los valores iniciales normales es en ellos más lento. El aumento de las combustiones orgánicas concuerda con la tendencia de los hipertiroideos a la hipertermia observándose a veces -- temperaturas subfebriles, pero sobre todo estos enfermos -- reaccionan febrilmente con mayor intensidad que el individuo normal a los más pequeños estímulos o enfermedades intercurrentes. Numerosos autores han llamado la atención sobre la alteración del metabolismo de los hidratos de -- carbono (B) que en estos enfermos se presenta, por la frecuencia con que aparecen en ellos la glucosuria alimenticia. Más raro es encontrar glucosuria espontánea con una alimentación normal. La glucemia es por lo general normal, pero la curva de glucemia provocada es casi siempre elevada y lenta. También la adrenalina provoca un sensible ascenso de la glucosa hemática. Se observa poliuria con polidipsia en algunas ocasiones, en contraposición a la oliguria del mixedematoso (B). Pero por el contrario es raro encontrar albúmina o alteración de la función renal. -- En la hematología no hay modificaciones típicas de los hematies ni de otros elementos.

---

(B) Krauss, F., Ludwig y Chvostek: Citados por Bauer, J.- Secreciones Internas, 1.926, pág. 281.

(B) Etienne, G., M. Verain y R. Petijean.: Citados por -- Bauer, J.- Secreciones Internas, 1.926, pág. 282.

Al tratar de los síntomas genitales se entra de lleno en la acción que el hipertiroidismo ejerce sobre el resto del aparato hormonal. En los casos graves la decadencia de la libido y de la potencia es la regla. En las mujeres la menstruación tiene lugar de un modo irregular o cesa durante meses. Sólo raras veces las hemorragias menstruales son anormalmente abundantes. Durante el embarazo muchas mujeres presentan una inflamación de la glándula tiroidea, con síntomas de hipertiroidismo y cuando éste existe se acentúa durante la gestación, en ocasiones hasta tal punto que llega a amenazar la vida de las pacientes indicando a veces aborto provocado. Sin embargo no se puede generalizar en este sentido, ya que muchas enfermas de Basedow sobrellevan perfectamente su embarazo. Uno de los hallazgos anatómicos más frecuentes en la enfermedad de Basedow es el aumento del timo. Si nos basamos en las estadísticas, cierto es que no es muy elevado el número, pero hemos de fijarnos en que un 75% de enfermos de Basedow, fallecidos en el período álgido de su enfermedad o tras de ser operados, mostraban dicha hiperplasia tímica. Debe pues continuarse el estudio de este punto pues de cuando en cuando se observan aumentos de esta glándula hasta con peso superior a los 100 gramos (estado timolinfático) (B). Las suprarrenales están hipoplásicas en muchos casos en su corteza y sustancia medular, al contrario de lo que sucede en el timo. Excepcionalmente se puede asociar al Basedow una enfermedad de Addison típica con destrucción del parénquima suprarrenal y es muy posible que la adinamia marcada y la debilidad muscular de los basedowianos esté relacionada con las lesiones del timo y de las glándulas suprarrenales.

---

(B) Hart, Chvostek,: Citados por Bauer, J.- Secreciones Internas, 1.926, pág. 284.

En el páncreas han sido insistentemente descritas alteraciones atróficas, en especial del aparato insular; también la hipófisis las ha presentado con alguna frecuencia claramente, si bien con carácter inespecífico, limitándose éstas a ligera atrofia y a contener algunos escasos eosinófilos y abundantes células fundamentales (E.Krauss). El adenoma de hipófisis en la enfermedad de Basedow es muy raro.

Como factores etiológicos de esta enfermedad se deben considerar a todos aquellos estímulos e influencias que determinen su aparición con cierta regularidad y cuya conexión causal tenga por base material de hechos fisiopatológicos o de hallazgos anatómicos que los ponga eventualmente fuera de duda. En el hipertiroidismo hay que considerar los más diversos factores, infecciones, en especial reumatismo articular agudo, fiebres tifoideas, escarlatina, sepsis y otras. También la tuberculosis y la sífilis. El empleo medicamentoso de yodo o preparados tiroideos, las neoplasias del tiroides tanto primitivas como metastásicas, los estados fisiológicos de los órganos sexuales femeninos como la pubertad, embarazo, climaterio, castración, mioma, etc., y finalmente, las conmociones psíquicas y sueños.

Hay pues que admitir que estos sujetos tienen una predisposición especial a tal proceso, que sería despertada por cualquiera de los elementos aquí citados.

Se admite que existen diversas causas determinantes de hipertiroidismo pero con carácter facultativo su causa obligada es dependiente siempre de una especial constitución orgánica preexistente. Esta disposición constitucional al hipertiroidismo grave, esto es, a la enfermedad de Basedow, ha sido ya supuesta por un gran número de autores.

Se puede demostrar ya con un gran material que estos enfermos están predispuestos por un acúmulo de estigmas degenerativos, patológicos y de consanguinidad, que se encuentran en ellos de forma constante. Así pues, en tanto que la disposición a la enfermedad de Basedow entra de lleno en el marco de un estado general degenerativo, esta propiedad se hace común en los más diversos estados patológicos que se puedan desarrollar en este terreno constitucional (B). Sin embargo, con bastante frecuencia nos es dado comprobar una forma especial de este estado degenerativo que se refiere en parte a una hiperirritabilidad nerviosa exagerada y en parte a una disposición especial reaccional de la glándula tiroidea.

En lo que respecta a este último punto, casi siempre se puede comprobar que en la familia respectiva, esta forma de reacción del tiroides, que pudieramos calificar de inferioridad orgánica tiroidea, en cierto modo de hipersensibilidad tiroidea, se presenta con carácter hereditario. El bocio en sus más distintas formas es la regla. Tampoco es raro encontrar varios individuos basedowianos y ocasionalmente algún caso de mixedema (49). Así ambos estados degenerativos reunidos, la inferioridad orgánica tiroidea y el terreno neuropático son para estos autores de esta época los elementos básicos etiológicos citados. Un hecho que a menudo se observa causando extrañeza, es que tal estado de constitución especial basta por sí solo, a veces en concurrencia con estímulos corrientes de procesos vitales, para producir la enfermedad y esto ocurre con gran frecuencia. El elemento constitucional tiene para estos

---

(B) Charcot, Eulenburg, Th. Kocher.- Citados por Bauer, J.- Secreciones Internas, 1.926, pag. 286.

autores una significación determinante. Cualquiera de ellos a su lado representa un papel secundario. Si contemplamos el cuadro basal en la experiencia de Kocher (B), que da como típico el estado de predisposición constitucional, nos encontramos con que antes de que la enfermedad se establezca ya estamos en presencia de un cierto grado de hipertiroiidismo, sobre todo del que con el hombre de constitución hipertiroidea hemos visto ya citar aquí.

Respecto a formas de hipertiroidismo, si bien se sienta el aserto de que no existen límites precisos entre el estado de normalidad y los casos leves y graves de hipertiroidismo hasta el llamado Basedow verdadero como límite final, no debemos creer que todos estos casos tienen la misma génesis, el mismo pronóstico ni el mismo tratamiento, aunque entre ellos exista cierta analogía. El clínico debe diferenciar una larga serie de tipos que le ofrecen problemas siempre diversos, aunque la fisiología patológica demuestre su unidad de dependencia.

Vamos a tratar de dividir de un modo previo lo que aquellos autores de ese tiempo clasificaban de hipertiroiidismo. Primero, la intensidad del síndrome. Segundo, el sitio inicial de actuación de los factores etiológicos. Tercero, el estado morfológico de la glándula. Según la intensidad del síndrome, se distinguía el Basedow clásico, las formas frustradas y la constitución hipertiroidea. En cuanto al sitio inicial de la actuación de los factores etiológicos, o de otro modo, al lugar de alteración primaria, hemos de distinguir, primero, un hipertiroidismo por disregulación.

---

(B) Kocher, Th.: Citado por Bauer, J.- Secreciones Internas, 1.926, pág. 287.

Por lo que se refiere al aspecto morfológico del tiroides, especialmente en América (38,39) se ha propuesto una división brusca entre Basedow, por un lado, y el segundo, llamado adenoma tóxico, diferenciación que para el tratamiento, y sobre todo para la administración terapéutica, tiene gran importancia. Los caracteres diferenciales no son como se verá en absoluto seguros, y a menudo es imposible la clasificación en otro grupo determinado. Hay bocios nodulares que producen todas las características de un Basedow típico y los hay por el contrario muy vascularizados y difusos, parenquimatosos sin adenoma con toda la sintomatología peculiar del adenoma tóxico. Tampoco era admisible por entonces la hipótesis original de Plummer - de que el origen del hipertiroidismo es el adenoma tóxico y que el resto de la glándula funcionaría normalmente, - por lo que en estos casos la operación del adenoma sería la única terapéutica, concepto que el tiempo ha demostrado, dándole toda la razón a Plummer.

3.- Tratamiento del hipertiroidismo.- ¿Cuál es el estado de la terapéutica en estos años que estamos describiendo, para el hipertiroidismo?. En la mayoría de los casos de hipertiroidismo las condiciones constitucionales del sujeto juegan en él un papel más o menos importante y ya con esta disposición constitucional sólo tienen un tratamiento profiláctico pero no una terapéutica causal, de la que poco cabe esperar. En casos en que el empleo del yodo o de preparados tiroideos ha provocado un hipertiroiidismo, si suspendemos aquellos habremos hecho una terapéutica causal. Lo mismo hacemos cuando, en los casos raros de neoplasia en que se produce un hipertiroidismo o cuando éste ocasionalmente tiene lugar por un adenoma tóxico en el sentido estricto de Plummer, extirpamos operatoria



mente el tumor. La eliminación de todos los focos infecciosos, tonsilitis crónica, sinusitis supurada, etc. sería también una terapéutica causal si se supone que el hipertiroidismo tuviera un mecanismo de defensa contra la agresión bacteriana. No debemos dejar de mencionar de una forma u otra una terapéutica causal del hipertiroidismo, la antiluética. Existen de forma indudable, si bien raramente, casos de hipertiroidismo de origen luético (73).

La terapéutica sintomática del hipertiroidismo abarca tres formas especialmente diversas. La medicación física, dietética y psíquica, es decir el régimen internista, la intervención quirúrgica y la radiológica.

a) Medicación interna.— En la primera, el régimen internista está indicado para los autores de este tiempo en todo proceso patológico, incluidos aquellos casos en que haya que instituirse un tratamiento radioterapéutico y operatorio, a los cuales siempre debe preceder y de los que habrá de ser continuación. ¿En qué consiste, pues, este régimen internista y cuál es el método práctico de llevarlo a cabo?. En tanto que entremos en este asunto, vaya por delante que su empleo y elección del método han de supeditarse siempre a cada caso clínico, tanto en su intensidad como en sus relaciones patogénicas, con especial consideración de las condiciones sociales, como la índole y necesidad de su trabajo, etc. La intensa participación en la etiología y en el síndrome de este proceso que tienen los factores morales, nos obligan a estimar su importancia en el grado debido, procurando por todos los medios evitar aquellas influencias psíquicas que pudieran serles perjudiciales. Para conseguir este reposo y bienestar psíquico, habremos de desplegar todos nuestros cui

.-

dados y toda nuestra atención, desviando de su espíritu - las pequeñas preocupaciones de la vida diaria. El reposo en todos los sentidos es, sobre todo en los casos graves, pieza fundamental. La alimentación debe ser rica, y para compensar el desgaste energético, la dieta pobre en albúmina, teniendo en cuenta su intensa acción específico-dinámica y su influencia evidentemente estimuladora de la glándula tiroidea. En las aves ha sido posible obtener una tiroidea sensible sometiénolas a un régimen carneo. Entre los medios hidroterapéuticos se aplican compresas - frias sobre la región tiroidea y eventualmente baños tibios prolongados, ya que éstos, aún en las personas normales, - hacen descender el metabolismo basal. Una bolsa de hielo aplicada sobre el tiroides durante 2 ó 4 horas al día disminuiría la intensa congestión sanguínea; por el contrario, los métodos hidroterapéuticos prolongados, especialmente el agua fría, se deben rechazar. La lista de medicamentos que se emplean en el tratamiento del hipertiroidismo no es ciertamente escasa en esta época, lo que es buena prueba de que no hay ninguno de eficacia segura.

En lugar preferente están los calmantes del sistema - nervioso, como el bromo y otros análogos; al lado del bromo, las dosis diarias de hasta 3 gramos de antipirina-fenacetina, las curas arsenicales, para descender el metabolismo basal. El calcio a grande dosis era también empleado en esta época. Estos medicamentos son utilizados a veces, inclusive, por vía endovenosa cuando no se toleran - por vía oral. La quinina también fue un medicamento recomendado calurosamente por los que estos autores denominan clásicos, que hace descender el metabolismo basal y neutraliza la acción de la tiroxina en el renacuajo. La digital y la estrofantina, que de nuevo se recomiendan para

combatir la taquicardia tiroidea, es a juicio de muchos - autores, medida absurda en absoluto, no sólo es estos casos inútiles sino que se tolera mal, y a menudo da la impresión de empeorar a los enfermos. La belladona y la - atropina son, especialmente en Inglaterra, muy empleadas en esta época, recomendándose también en casos de diarrea enemas con adrenalina. La ergotamina, ya empleada en el Basedow en el año 1.855, fue recomendada más tarde por un grupo importante de autores (B). Muy limitadas son las - opiniones sobre la actividad de la llamada anti-tiroidina de Moebius; finalmente han sido empleados para el tratamiento de la enfermedad de Basedow preparados hormonales, y en primera línea la sustancia tímica, utilizada desde hace tiempo, a la cual jamás se le ha visto ninguna acción. También han sido empleados preparados de ovario y testícu lo, extracto suprarrenal, inyecciones de pituitrina, pero sobre todo la insulina, que ha demostrado ser insustituible en muchos casos. Parece ser que produce también una disminución del metabolismo basal en los enfermos de Basedow, y disminuye la yodemia (B). Hay que evitar, naturalmente, los preparados tiroideos, lo mismo que, en el concepto de entonces, el yodo en el régimen alimenticio. Parece de gran importancia señalar que la acción favorable de esta sustancia en los enfermos de Basedow, se obtiene sólo en combinación con el tratamiento quirúrgico; por lo tanto, la medicación yódica del Basedow pertenece a la te rapéutica quirúrgica y no al tratamiento interno (Bauer).

- 
- (B) Adlersberg, D, Porges, O. citados por Bauer, J. Secreciones Internas. 1926, pág. 311
- (B) Veil, citado por Bauer, J.- Secreciones Internas. 1926, pág. 312

b) Medicación quirúrgica. - En cuanto a la terapia quirúrgica, tal y como se lleva a cabo en esta época en forma de reducción extensa del parénquima, produce sin duda alguna resultados excelentes que no pueden obtenerse en tan breve tiempo con el tratamiento conservador. No puede comprenderse como hay quien no se aviene a esta idea, como lo hace por ejemplo Bram (73)(75), ya que el Basedow es sobre todo un problema social, y el tratamiento médico demasiado prolongado si se usa de forma exclusiva(Bauer).

Hasta hace poco esta aversión era la causa de la mortalidad en las operaciones, que aun entre los cirujanos más expertos se eleva a una cifra de 5%. La muerte se producía generalmente al final de la operación, bajo un complejo de síntomas especiales que creían debido al brusco aumento del hipertiroidismo por infiltración de la hormona en la circulación, a consecuencia de la intervención, encontrándose también una subida temporal del metabolismo basal. La muerte se producía generalmente bajo graves estados de excitación, aceleración del pulso, sensación de opresión, temblor general, vómitos, diarreas y sudores. En estos casos, los enfermos morían, en otros casos por narcosis y en otros producidos por un cuadro de grave excitación psíquica, secundarios a los preparativos de la operación.

Gracias al tratamiento preliminar con yodo, según las indicaciones de la clínica de Mayo, estos peligros de la operación descienden ya al final de la época la mortalidad operatoria en los casos de Basedow. Después del tratamiento previo, se eleva en dicha clínica a menos del 1% y entre los últimos casos tratados a un 0%. La mortalidad operatoria en el adema tóxico oscila en la misma clínica

entre el 2 y 3 (76). El porcentaje de los casos concretamente curados de hipertiroidismo grave, tratados operativamente, coincide en la estadística de Kocher y Mayo en el 86% (B). Si comparamos con estas cifras las obtenidas por Eppinger con el tratamiento interno, fallecidos un 5%, curados un 74%, pero con síntomas ligeros residuales (B), comprenderemos sin duda el peligro en otros casos de hipertiroidismo, del tratamiento médico en vez del quirúrgico.

Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico en este tiempo eran absolutas en los casos de hipertiroidismo en los que existía compresión mecánica de la tráquea. Esto ocurre en pocos casos de Basedow; sin embargo, sí en los adenomas tóxicos o en los bocios celoides que se han basedowificados y por lo que la indicación aquí no depende del hipertiroidismo. También hay que operar todo caso de Basedow que durante un tratamiento médico de 2-3 meses de duración no hay mejorado, o que tal vez haya empeorado. En esta circunstancia se cree indicada la intervención y se recomendaría mucho antes, según el estado individual del caso. Cuanto antes se opere un Basedow tanto menor es el peligro de la intervención, más si ha sobrevenido una dilatación cardíaca no debe esperarse a su reducción después de la operación. Hay que operar en los casos de formas frustradas con grandes bocios nudosos, de adenoma tóxico, en los que un tratamiento médico de 6 meses no ha producido tampoco mejoría alguna, en los que también hay que tener en cuenta el estado social. No deben, según la opinión de Bauer, operarse sin embargo las formas ligeras

---

(B) Kocher y Mayo, citados por Bauer, J.-Secreciones Internas. 1926, pág. 313.

(B) Eppinger, citado por Bauer, J. Secreciones Internas. - 1926, pág. 313.

basedowides, que consisten en una intensificación periódica de una disposición constitucional. Tampoco se debe intervenir quirúrgicamente aquellos casos de hipertiroidismo ligero consecuencia final de un hipertiroidismo grave. Según opinión de los autores de la época, la fibrilación auricular no es una contraindicación operatoria (B). El gran descubrimiento para aumentar la seguridad de estos enfermos en su tránsito quirúrgico fue realizado por Plummer y colaboradores (B) de la Clínica Mayo, recuerden que demostraron que el tratamiento yódico de una Basedow grave, anula todas las medidas preventivas para disminuir la mortalidad operatoria. El yodo, como sabemos hoy, está indicado solamente como tratamiento preliminar del Basedow que ha de ser sometido a tratamiento quirúrgico. Plummer aplica el yodo pre-operatorio en solución de Lugol al 5% de yodo y 10% de yoduro potásico, bien diluido en agua. La dosis máxima variable de carácter individual debe ser empezando 5 gotas dos veces al día, hasta seguir por 10 gotas 3 ó 4 veces al día. Especialmente en los casos con crisis gastro-intestinales se soportan pocos días estas grandes dosis, debiendo volver a las 10 gotas diarias. Cuando el estómago no soporta esta solución de Lugol, se puede administrar por vía rectal. El resultado máximo se obtiene al cabo de unos 10 días y aun a veces después de 3 semanas, y entonces es cuando se debe operar. Obtenida la mejoría reconocible por el estado subjetivo, aumento de peso, etc., no hay razón para prolongar el tratamiento yódico y se impone la intervención quirúrgica.

---

(B) Bickel, G.- Citado por Bauer, J.- Secreciones Internas. 1926, pág. 314.

(B) Plummer, S. y W.M. Boorhby: Illinois Med. Journ. Vol. 46 pág. 401, año 1924.

Según la opinión de la Clínica de Mayo, los casos de poca receptividad al tratamiento del yodo pre-operatorio se incluyen sobre todo en las llamadas formas de adenoma tóxico de Plummer, que reaccionan muy mal al tratamiento yódico y que deben ser intervenidas sin este tratamiento (77).

En algunos casos, ya lo dijimos anteriormente, no siempre la reducción extensa del parénquima produce una mejoría del hipertiroidismo, pero siempre hay que preguntarse, si la reducción del parénquima fué lo suficientemente extensa.

La afirmación de Kocher, de que puede esperarse la mejoría de una Basedow con tanta más seguridad cuanto mayor ha sido la masa de tiroides que se extirpa, es cierta, y la mayor parte de los autores recomiendan una extirpación subtotal amplia, dejando solamente pequeños trozos para respetar recurrentes y paratiroides (Sudeck). También en estos casos, a pesar de ligar las 4 arterias, se produce regeneración del tejido que evita la aparición del mixedema y que funciona normalmente. No es raro que algunas veces sean necesarias varias reducciones para obtener el resultado deseado, y aun así queda un porcentaje muy reducido de casos que no suelen curarse por la intervención. ¿Deben aquellos casos en que se trata del llamado Basedow timico, ser objeto de reducción operatoria del timo hiperplastico? Salvo Garre y Haberer, todos los grupos quirúrgicos muestran su disconformidad.

Resultados desfavorables de la terapia quirúrgica del Basedow en este tipo, aparecen también con otros procedimientos quirúrgicos como las inyecciones de agua calien-

te, de glicerina, de yodo, etc. En ciertos casos, los resultados atribuidos a la operación en el simpático(B) pueden ser mejorías espontáneas, con las que desde luego podemos contar en el Basedow, por eso sólo las mejorías muy marcadas con un tratamiento rápido y completo puede valorarse como resultado positivo del empleo de nuestros medios.

c) Radioterapia.— La radioterapia, empleada en aquella época es preferida por muchos radiólogos, a la operación (B) y creen que está indicada en todo caso antes de recurrir a la cirugía, e incluso como procedimiento pre-operatorio, como el yodo, por ejemplo. No se puede negar muchos casos de hipertiroidismo son influenciados favorablemente, o curados, por los Rayos X y desde luego los riesgos son menores que con el tratamiento quirúrgico. Ahora bien; no todos los autores hablan de resultados tan favorables como los anteriormente citados, pues también se han dado casos en que el tratamiento radiológico produjo no solamente empeoramiento sino también la muerte (B). Indicaciones estrictas para su aplicación serían las circunstancias siguientes: cuando más grave y agudo es el hipertiroidismo, cuanto más intensa y febril sea la actividad celular en el tiroides, tanto más sensible es el órgano a los rayos y con tanta más facilidad puede involunta-

---

(B) Jaboulay y Jonnesco. Citados por Bauer, J.—Secreciones Internas. 1926, pág. 317

(B) von Eiselberg y Holfeldes.— Citados por Bauer, J.—Secreciones Internas. 1926, pág. 318.

(B) Parrisins, W. Citado por Bauer, J.— Secreciones Internas. 1926, pág. 318.



riamente darse una sobredosis y convertir el hipertiroi-  
dismo en hipotiroidismo. A juicio de algunos autores, el  
tratamiento radiológico se debería emplear en las formas  
frustradas de tipobasedowoideque admiten dosis altas y pro-  
longadas o en los hipertiroidismos graves, en individuos  
ancianos o en los que por tener el corazón dilatado e insu-  
ficiente no se puede intervenir; en los hipertiroidismos re-  
siduales constituidos largo tiempo después de un Basedow  
puro; en los casos operados una o varias veces sin resul-  
tados satisfactorios y en los casos de Basedow puro, en -  
los que no está indicada la operación. También en aquella  
época se empleó el radium: la radiación del timo, empleada  
por Stoerk (B), la radiación del ovario y testículo; pero  
afortunadamente, estas técnicas no se extendieron.

4. Bocio y cretinismo.- Vamos a ocuparnos ahora de dar  
una visión global sobre la idea que en aquellos tiempos -  
se tenía sobre el problema del bocio y del cretinismo, y  
de los problemas que se plantearon entonces. Bajo la de-  
nominación de bocio se entiende un aumento del volumen del  
tiroides cuya estructura anatómica puede ser diversa. Se-  
gún Aschoff, Wegelin y otros (80)(78), se distinguían enton-  
ces, en términos generales, los distintos tipos de bocios  
anatómicamente diferentes:

1<sup>o</sup>.- Bocio difuso. Hiperplasia. Bocio difuso parenquima-  
toso, que dividían en bocio congénito, bocio del adolescen-  
te y bocio puberal, bocio del adulto, bocio basedowniano-  
(58).

---

(B) STOERK, E., Mitt. d. Ges.f. inn. Med. n. Kinderheilk.  
Wien. Vol.12. pág. 231, año 1923.

2<sup>o</sup>.- Bocio coloideo, con forma de grandes o de pequeños folículos.

3<sup>o</sup>.- Bocio nudoso o adenoma, con un primer tipo que era el bocio nudoso parenquimatoso; un segundo tipo, que era bocio nudoso coloideo y luego un tercer apartado, en que incluían el bocio nudoso y difuso, denominado forma adenomatosa hiperplasia y que estaba caracterizado por la presencia de un tipo denominado bocio difuso parenquimatoso más bocio nudoso parenquimatoso, bocio difuso parenquimatoso más bocio nudoso coloide, bocio difuso coloide más bocio nudoso parenquimatoso y bocio difuso coloide más bocio nudoso coloide. Como se ve, no hay clasificación más distinta a la que aceptamos en nuestros días. - Distingúanse después otras formas de bocios, como el bocio cístico, el vascular y el maligno.

Las anteriores afirmaciones permiten sin más comparar este sistema absolutamente anatómico con el sistema funcional de Breitner. Desde luego, no hay que olvidar que sólo con grandes reservas puede servir el cuadro histológico como indicador de la actividad funcional y que las apreciaciones clínicas están frecuentemente en contradicción con el cuadro histológico, porque precisamente no sólo dependen de la cantidad absoluta de hormona en la circulación, sino también de la necesidad en hormonas, muy variable, y de la diferente reacción de los órganos de producción. Todas las alteraciones anatómicas que comprendemos bajo la denominación de bocio pueden, pero no imprescindiblemente, coincidir; un bocio hipotiroideo, un bocio hipertiroideo y un bocio eutiroideo. De su sintomatología y diagnóstico, en lo que se refiere a la alteración de la producción de hormona, ya ha sido mencionado

anteriormente y sólo nos queda aquí, citar los síntomas - produce como tal bocio, es decir su acción mecánica. En un bocio eutiroides el cuadro clínico resulta de los fenómenos mecánicos y naturalmente del tamaño y situación del bocio. Determinados tipos pueden producir una compresión de tráquea, esófago y nervios, vasos cervicales, sobre todo en el llamado bocio intratorácico, en el bocio sumergible de los autores franceses.

Como consecuencia de estas alteraciones de tipo compresivo se describe el llamado corazón mecánico (B). El corazón mecánico del bocio puede estar combinado con el corazón hipertiroideo o pueden aparecer alteraciones cardíacas producidas por la insuficiencia de la función tiroidea, esto es, el corazón mixedematoso. También se menciona otro tipo que se encuentra frecuentemente en los enfermos con bocio, que es el llamado corazón bocioso tórpido, sobre todo por un ligero aumento del corazón izquierdo, y tanto un soplo sistólico accidental en el foco pulmonar como un segundo tono pulmonar acentuado, chasqueante y frecuentemente desdoblado. Sería una expresión, junto con otras características externas del bocio, de la constitución degenerativa del individuo bocioso.

a) Etiología. - En cuanto a los factores etiológicos, distinguen los autores de esta época un bocio esporádico y un bocio endémico. El bocio esporádico es el que se presenta fuera de las regiones endémicas habiendo sólo una causa obligada, que es la predisposición a él, como se de

---

(B) ROSE, Minnich y Kocher, citados por Bauer, J. - Secreciones Internas. 1926, pág. 322.

duce de la aparición regular del bocio en miembros de una misma familia con ausencia de otros factores etiológicos. La frecuencia del bocio, mayor en el sexo femenino, llama la atención sobre la probable causa endógena. Esta misma causa etiológica tiene una gran importancia en el bocio - endémico, pues como se ha podido demostrar, tampoco en las regiones endémicas adoptan todos los individuos de una familia similares formas de bocio, sino que son siempre los individuos degenerados los predispuestos (A.KOCHER). Cuanto más importante es el factor endógeno, tanto menos activo es el segundo factor, el exógeno, ya que fija el carácter de la epidemia y es condición obligada para ella. Por eso, naturalmente, hay transiciones suaves entre los bocios esporádico y constitucional, y aquellos grupos de casos que pueden encontrarse en familias numerosas en regiones endémicas, benignas, hasta las regiones endémicas graves de los Alpes, Cárpatos, Himalaya, etc. en las que el factor constitucional está completamente relegado a segundo término por el factor exógeno. Sólo en este sentido - podemos admitir que no haya diferencias marcadas entre el bocio endémico y el esporádico, como admiten a Pfandler y Wegelin (B), pero ello no nos priva de buscar la causa - exógena de la enfermedad, que va ligada íntimamente con la denominación endémica, que desde luego todavía hoy estamos bastante lejos de encontrar. La teoría hidrotelúrica, reconocida fundamentalmente por Bircher, no se puede sostener y fue desechada después de los minuciosos trabajos de la Comisión suiza del bocio (B), no habiéndose po

---

(B) Citados por Bauer, J.-Secreciones Internas. 1926, pág. 324

(B) Dieterle, Hirschfeld y Klinger. Citados por Bauer, J. Secreciones Internas. 1926, pág. 324.

20.

dido demostrar que el bocio endémico dependa de una forma ción geológica o de un agua determinada. Los diversos en sayos en ratas sin bocio, dándoles a beber agua bociosa, demostraron que, desde luego, en regiones endémicas se - conseguía producir el bocio, pero que era indiferente si el agua se bebía fría, o hervida o procedente de regiones donde no había bocio. Por el contrario, el agua de las - regiones endémicas no produce bocio en otras regiones; el agente productor del bocio está por lo tanto en las regiones endémicas, y especialmente en determinadas casas y fami lias, como lo demostraron las observaciones de Taussig, quien observó repetidamente epidemias de bocio en cuarteles, institutos. El hombre y los animales recibirían el agente del bocio en determinadas casas o en contacto con determinadas personas. Toda esta teoría de la infección por contacto, cae por su peso después de la observación - de que los enfermos de bocio no son contagiosos fuera de la región endémica.

McCarrison (79) fue quien defendió con más entusiasmo la teoría infecciosa del bocio endémico, estudiándolo en la India durante bastantes años, y habiendo encontrado, al parecer un cuadro clínico muy diferente al del bocio de - los Alpes. Se trataba de una infección más aguda, que - aparece con más frecuencia en primavera y en otoño. En Europa no se ha podido fijar la duración del bocio en semanas y en días, como lo hace este autor. Tampoco se con sideran en general como factor predisponente a los factores píquicos y las enfermedades infecciosas agudas, como lo hace este autor. En estos casos pudo Mc.Carrison demostrar la presencia del agente del bocio en el sedimento de filtración del agua y en el tubo intestinal, y pudo curar bocios de primer grado por una vacuna obtenida de las

bacterias intestinales, protegiendo a individuos sanos de una infección experimental. Esto no se entiende en el momento actual, como no se tratara de tiroiditis. En el último decenio, dice Bauer, se ha vuelto a revisar la teoría de la falta de yodo, expuesta hace 70 años por Prevost y Chatin. Kunsinker, Bayard y Eggenberger de Suiza que intentaron demostrar que era el deficiente aporte de yodo el que motivaba que el tiroides aumentara y proliferara su epitelio, para amoldarse a esta pobreza yódica, y de este modo poder tomar la cantidad suficiente de la sangre. Pero según Bauer, no le falta razón a Wegelin (80), al decir que en estas circunstancias debe esperarse más una atrofia por inactividad que una proliferación del parénquima. Un punto de apoyo importante para esta teoría son los trabajos de Fellenberg en América (B), que encontró en el suelo, agua y medios de alimentación y aire de la región endémica menos cantidad de yodo que en los lugares fuera de ella, pero desde el punto de vista etiológico tienen tan poco interés como la experiencia antigua de que administrando yodo a hombre y animales se evitaba la aparición del bocio. Desde luego que hay también bocio donde no existe esta falta de yodo, como por ejemplo en el Valle de Aosta o en Noruega, región intensamente afectada, y en algunas costas de Inglaterra (B).

Mientras algunos autores niegan en absoluto la existencia del bocio por falta de yodo, tiene esta teoría defensores incondicionales en autores tan experimentados como -

---

(B) Citado por Bauer, J.-Secreciones Internas. 1926, pág. 325

(B) Grassi y Liek, citados por Bauer, J.-Secreciones Internas, 1926, pág. 325.

Wagner-Jauregg (82)(83) y Marine. Desde luego que en los últimos años ha disminuido en las diversas regiones endémicas la presencia del bocio, así como ha aumentado el bocio esporádico. Sin embargo, hay que pensar si no debemos atribuir esta frecuencia del bocio a la falta de abonos ricos en yodo que sufrieron los países bloqueados durante la guerra, y que duró algunos años en la post-guerra. También podría explicarse la mayor tendencia a la formación del bocio por las deficientes condiciones orgánicas a causa de la mediana alimentación. Otros datos etiológicos que han sido considerados de importancia, son la carencia de calcio en el agua, o bien de magnesio, selenio, fluor, etc. En los últimos tiempos se ha hecho responsable de la endemia a la radioactividad del agua y del suelo.(Repin).

Wegelin (60)(80), en 1913, época en que Maraño forma ya parte del grupo de expertos que estudian el bocio endémico, dice que no se trata de un agente productor único, sino que deben existir una serie de acciones infecciosas, tireoprivas, tóxicas y perjudiciales que pueden tener naturaleza distinta en las diversas regiones. No debemos suponer el tirootropismo de los factores etiológicos como si la lesión correspondiente atacara al tiroides, al modo de un microorganismo, y produjera en él una tiroiditis simple no purulenta, y acepta que puede tratarse de alteraciones generales del organismo, en las que la hiperplasia del tiroides representa una medida preventiva contra ellas, o bien que se encuentre tan dificultada la acción de la tiroxina en los órganos, que exija un trabajo mayor del tiroide como consecuencia de un proceso de adaptación.

La primera reacción al factor etiológico es una hiperplasia epitelial, un aumento del parénquima, que posterior

mente puede derivar a un adenoma o, por alteraciones degenerativas, a las diversas variedades del bocio. Secundariamente se produce el proceso degenerativo del bocio, posiblemente por extinguirse la capacidad de rendimiento del tiroides, consistiendo esta degeneración en un acúmulo de calcio o en una degeneración hialina del epitelio, tejido conjuntivo y de los vasos.

Los adenomas aumentan bastante en frecuencia con la edad; posiblemente hay que atribuir esto al hábito artrítico en los bocios nudosos, mientras que el bocio coloideo de actividad intensa se presenta de preferencia en la astenia corporal.

b) Terapéutica.- La terapéutica del bocio tiroideo presentaba en aquella época dos corrientes bien claras; - el yodo y el bisturí. Los peligros de la administración del yodo fueron vistos ya entonces, y expuestos en páginas anteriores, viendo que aumentaban con la edad y según el temperamento del enfermo. Para estos autores, entonces, aparte de las terapéuticas diversas y las diferentes vías empleadas para el yodo, la indicación quirúrgica cuando existen síntomas de compresión es inescusable. En los casos en que el tratamiento yódico no da resultado, o cuando hay que interrumpirlo por los síntomas hipertiroideos, - así como en los casos en los que el tratamiento yódico resulta más perjudicial que beneficioso, como pueden ser los bocios nudosos, císticos o en individuos ancianos, hay que recurrir a la cirugía. La indicación para intervenir depende de factores sociales y estéticos, y sobre todo de la amenaza de compresión posterior debida al crecimiento del bocio. Desde luego se comprende que la operación tiene menos peligro y da mejores resultados a medida que el



individuo es más joven. La radiación queda completamente descartada en los bocios eutiroides (Bauer).

c) Profilaxis.— Las medidas de profilaxis del bocio endémico por sal yodada tienen a juicio de estos autores una enorme importancia social. Fue empleada en Suiza, en Austria, Alemania del Sur y América. La idea de esta medida profiláctica se la debemos a Wagner-Jauregg (83), que la expuso ya hace tiempo. Los resultados profilácticos — de cantidades tan pequeñas no han sido suficientemente experimentadas en esta época (2<sup>o</sup> decenio del siglo). Desde luego con las dosis empleadas no pueden producirse lesiones; tampoco ocurren tras emplear la llamada sal de burdeos, que es de dos o cuatro veces más rica que la empleada en Alemania.

d) Cretinismo.— El bocio endémico no tiene tendencia a producir síntomas de hipertiroidismo, y por el contrario, en las regiones intensamente endémicas se suelen presentar síntomas de degeneración por parte del tiroides, que en unión de una serie de anomalías coordinadas del organismo, de más o menos gravedad, conocemos bajo el nombre de cretinismo endémico. Cuando se vive largo tiempo en una región endémica, y sobre todo si se tiene ocasión de ver y observar familias en las que aparecen el cretinismo, se advierte claramente que no existe en realidad un límite — marcado entre bocio y cretinismo endémicos. Existen numerosas formas de transición entre el cretinismo desarrollado y el bocio tiroideo ligeramente hipotiroideo y frecuentemente sin síntomas. Especialmente en familias en las que algunos miembros son francamente cretinos, se hace difícil clasificar estas formas en alguna de ambas enfermedades, y ello justifica la denominación de cretinoides, —

como era conocido entonces. Si tenemos presente la génesis y naturaleza de esta distrofia, encontramos que no hay motivo para subsistir el nombre de degeneración cretínica por el de distrofia endémica, como ha sido propuesta por otros autores (B). Algunas teorías, inclusive, llegaban a considerar a los cretinos como restos de una raza degenerada ya desaparecida (Finkbeiner) (B).

Describir detalladamente los síntomas del cretinismo - es absolutamente inútil, ya que son los conocidos del hipotiroidismo más o menos grave, por una parte, y por otra - los diversos y variables efectos secundarios a alteraciones degenerativas.

El cuadro anatómico del tiroides, en el cretinismo puro, está formado casi siempre por graves alteraciones degenerativas atroficas escleróticas, en un órgano de estructura estrumosa. Desde luego que hay también porciones con estructura histológica aproximadamente normal.

Los problemas que planteaba la terapia del cretinismo en aquella época, admiten la existencia de medidas eugenicoprofilácticas y la profilaxis llamada colectiva e individual, así como la medicación sustitutiva ideada por -- Wagner-Jauregg. La causa de que no haya dado resultados - plenamente satisfactorios es la falta, sobre todo, de una pauta correcta y además el que este tratamiento suele comenzar a aplicarse en una época en la que el hipotiroidismo congénito o infantil ya ha producido lesiones graves. Fianlmente, con esta terapéutica sólo se puede esperar la

---

(B) Kutschera: Citado por Bauer, J.- Secreciones Internas, 1.926, pág. 331.

(B) Finkbeiner, E.: Die Kretin. Entartung nach. anthropol. Methode. Berlin. Julius, Springer, 1.923 (vol.29, pág.501).

.-

sustitución de la función tiroidea, pero no la acción sobre los diversos defectos constitucionales degenerativos, que no tiene nada que ver con el hipotiroidismo y que sólo tienen de común el que los dos son producidos por la misma alteración endémica grave.

LA APORTACION DE MARAÑÓN AL  
CONOCIMIENTO DEL TIROIDES .

Una vez expuesta con la suficiente amplitud la situación en que el conocimiento del tiroides y su patología se encontraban al iniciarse la vida científica de Gregorio Marañón, vamos a ocuparnos en esta segunda parte, - de su aportación a los distintos campos del problema, - dividiéndolo, como se hizo en lo que antecede, en una - serie de capítulos consagrados a la anatomía, fisiolo - gía, patología y terapéutica del tiroides y sus afecciones, estudiadas todas a través de su obra escrita.

ANATOMIA DEL TIROIDES:

Marañón se ocupó con gran interés de las relaciones anatómicas del aparato tiroparatiroideo, exponiendo una serie de conceptos personales que modificaron algunas ideas anatómicas hasta entonces vigentes, relativas a las relaciones que guarda el tiroides con las glándulas paratiroides, origen de múltiples divergencias, y que él aclaró después de un metódico y riguroso estudio en el que rechaza como erróneas la mayoría de las concepciones vigentes en la época (A).

El ejemplo más claro de lo dicho lo constituyen los trabajos de Kohn, que divide los corpúsculos paratiroides en internos y externos. Las variedades que en la serie animal pueden observarse para los primeros, las agrupa en cuatro clases: paratiroides que no tocan el tiroides (conejo); débilmente aplicadas a la cara externa o posterior del tiroides (hombre y gato); enclavadas parcialmente en el lóbulo lateral, de cuya superficie sobresalen en su mayor parte (gato y rata) y glándula paratiroidea completamente hundida en el tiroides (ratón, rata, conejo de Indias, perro). En cuanto a las internas, constantes en los roedores carnívoros, se encuentran totalmente incluidas en el espesor de la masa glandular. Esta descripción, repetida por muchos autores y aplicada a la especie humana aún en los libros modernos, no es válida, para Marañón, quien considera fuera de duda que en el hombre es bastante excepcional la existencia de paratiroides en el interior de los

---

(A) Marañón, G.- Investigaciones anatómicas sobre el aparato paratiroideo del hombre (Estudio anatómico e histológico de la región tiroidea de 180 cadáveres), Madrid, 1.911.

lóbulos tiroideos. Sólo conocemos en este sentido, expone, una observación hecha por Schreiber, que encontró en un niño de un año una glandulilla en pleno parénquima tiroideo, o bien las descritas por Claude y Schmiergeld, que en 13 - cadáveres de epilépticos encontraron dos veces las paratiroides adosadas a una rama de la arteria tiroidea superior, dentro del tiroides. Y por último, un caso citado por Harvier de un niño en el que una de las paratiroides estaba - dentro del lóbulo tiroideo correspondiente.

Fuera de estos casos, afirma Marañón, poco comunes, se puede asegurar que las glándulas paratiroides del hombre - generalmente ocupan una posición extra-tiroidea. De todos modos, afirma, entre ambos órganos, tiroides y paratiroides, existen conexiones más o menos estrechas, que según - su experiencia son las siguientes: las paratiroides superiores suelen estar aplicadas al tiroides o ligeramente - enclavadas en su masa, como se observa en los carnívoros; es pues muy frecuente que se hallen incluidas dentro de la cápsula fibrosa del tiroides, y son las que corren más peligro de ser extirpadas al mismo tiempo que los lobulos - tiroideos en las operaciones del bocio. Las paratiroides inferiores se encuentran en muchos casos separadas de los lóbulos tiroideos, y a veces a distancia de 2 ó más cms. y sin que les una ninguna conexión fibrosa o vascular.

En este punto, Marañón está completamente en desacuerdo con otros autores, que afirman que las glándulas inferiores tienen relaciones topográficas más estrechas que - las superiores con el tiroides, y afirma que de "todos - nuestros casos, en pocos hemos visto adosados los corpusculos inferiores, tanto a la cara posterior como a la externa o al borde inferior del lóbulo tiroideo". Respecto

al pedículo vasculo-conjuntivo, que según algunos existe - constantemente entre el tiroides y las paratiroides inferiores, Marañón lo ha visto faltar en muchos casos, aun - siendo la distancia que les separa, pequeña. Las nociones embriológicas, dice Marañón, que se poseen del aparato paratiroideo concuerdan con lo que llevamos dicho. Sabemos, en efecto, que por su origen, las glándulas superiores se relacionan con el tiroides y las inferiores con el timo, y el estudio histológico confirma esta diferencia. Los restos del tejido tímico incluidos en el tejido paratiroideo, se encuentran preferentemente en el grupo inferior, mientras que en las glándulas superiores se observan más veces corpúsculos microscópicos tiroideos. En los casos en que las hemos visto más íntimamente unidas, contemplados el tiroides y las paratiroides microscópicamente y examinada al microscopio la zona común de ambos, se ha comprobado siempre la existencia de una lámina fibrosa, más o menos densa, que establece claramente su independencia. En las glándulas internas del conejo, Tepere (A) describe una com penetración más estrecha de ambos tejidos a nivel de los - vasos, que pasan de uno a otro, y dice haber encontrado, - aunque excepcionalmente, una disposición semejante para - las glándulas superiores del hombre. La topografía de las glándulas paratiroideas puede presentar variaciones accidentales por el aumento de tamaño de los órganos del cuello, y en especial del cuerpo de tiroides que rechaza, al crecer, formando un bocio, los tejidos que le rodean. En los casos de atrofia del tiroides, las paratiroides pueden conservar su posición normal como indica Mac-Callum(A).

---

(A) Tepere: Citado por Marañón, G.- Investigaciones anatómicas sobre el aparato paratiroideo del hombre. Madrid, 1.911.  
 (A) Mac-Callum, British Med. Journ. (1.906): Citado por Marañón, G.



Se ha comprobado por otra parte la integridad del aparato paratiroideo en un caso de mixedema congénito por agenesia del cuerpo tiroideo. Las variaciones más importantes debidas a la edad, las encuentra Mara<sup>ñ</sup>ón en el feto. Las paratiroides superiores se encuentran en este momento adosadas a él en la parte posterior-interna del tercio superior, es decir, como se ha descrito en el adulto, o bien separadas contrayendo relaciones más o menos íntimas con el recurrente y la arteria tiroidea inferior. La lobulación del tiroides a nivel de su parte posterior y superior, anotada en el adulto, también se ve en el feto. Algunos la interpretan como un retardo que sufre en el desarrollo con relación a la parte anterior de la glándula, y esto puede explicarnos la frecuencia con que la paratiroides superior queda enclavada, no incluida, en el tiroides. La porción más alta del timo también puede ponerse en relación con el grupo superior de las paratiroides, pero es mucho menos constante que con las inferiores. Estas, en efecto, como ya expone Mara<sup>ñ</sup>ón en otra ocasión, se encuentran en conexión con las porciones altas de la glándula tímica, cuyo desarrollo varía mucho de unos casos a otros. En algunos fetos apenas asoma por detrás del esternón, mientras que en otros invade toda la región tiroidea. Las paratiroides inferiores se observan ya justamente en contacto con esta porción cervical del timo o ya completamente envueltas por sus lóbulos, que aparecen más o menos dispersos y confundidos entre ellos. Con la edad, desaparecen estas relaciones, pero quedan resíduos microscópicos alojados en las glándulas paratiroides.

Se ocupa también Mara<sup>ñ</sup>ón en su investigación anatómica de las relaciones del tejido paratiroideo con otros, como pueden ser el tiroideo y el linfoide, y afirma, refi

riéndose a las porciones microscópicas de estos tejidos, - que aparecen a veces en las proximidades de las paratiroides y hasta incluidas en ellos, que ha observado con cierta frecuencia grupos de vesículas tiroideas comparables a los islotes paratiroides, esparcidos por los tejidos de la región, sin un orden fijo y ocupando en ocasiones sitios bastante lejanos del tiroides principal. Estos islotes tiroideos se encuentran muchas veces acompañando a las glándulas paratiroides, en contacto más o menos íntimo con ellas. Nunca hemos visto, dice, estas vesículas tiroideas aberrantes incluidas en el espesor del parénquima paratiroideo, pero sí alguna vez en la atmósfera conjuntiva que le rodea, unidas a la cápsula fibrosa. Las relaciones expuestas se ven con más frecuencia en las glándulas superiores que en las inferiores, hecho que está en armonía con el origen común del grupo paratiroideo superior y el llamado tiroides lateral, ambos procedentes de la cuarta hendidura branquial.

Algunas formaciones císticas que se presentan a veces en estas glándulas, tales como el ductus paratiroideo, - del que habla a continuación, y las dilataciones por retención de las vesículas coloides propias de las paratiroides, presentan, a primera vista, un aspecto análogo a las vesículas tiroideas y podrían tomarse equívocamente - por grupos intrapariroideos de las mismas, toda vez que su forma y arquitectura de la pared es análoga, y también la sustancia tiroidea que se halla en su interior. Las porciones microscópicas del timo que se ven en relación con las paratiroides son más frecuentes que las tiroideas y sus relaciones mucho más estrechas.

Kohn y otros autores han descrito en algunos mamífe-

ros unas formaciones llamadas nódulos o corpúsculos tímicos, que en el hombre se ven también, aunque de un modo más inconstante. Como su nombre indica, son porciones de timo, o análogas a él, más o menos modificadas; sin embargo, su disposición especial, su limitación clara y los indicios de actividad que algunos autores dicen haber sorprendido en ellos, han hecho que les considere como órganos especiales. Pero además de los nódulos tímicos, se encuentran a veces en el tejido fibro-adiposo del cuello trozos más o menos extensos de tejido tímico típico, que en el adulto se ven con alguna frecuencia a pesar de la atrofia y la desaparición general del tejido tímico propias de la edad.

Marañón acaba concluyendo que los nódulos o corpúsculos tímicos, constantes en otras especies animales, son inconstantes en el hombre; su estructura es peculiar y tiene el tipo de la glándula tímica, observándose en ellos, incluso, cuerpos de Hassall y su significación, concluye, es incierta.

Quizás una de las aportaciones más brillantes de Marañón, sobre los aspectos anatómicos del tiroides, sean sus investigaciones sobre los llamados tiroides accesorios (A). Los tiroides accesorios, dice nuestro autor, fueron en principio confundidos con las glándulas paratiroides y aún recientemente fueron estudiados por muchos autores en un solo capítulo con los nódulos tímicos y los corpúsculos epiteliales, quizás por sus caracteres anató

---

(A) Marañón, G.- Investigaciones Anatómicas sobre el aparato paratiroideo del hombre ( Estudio anatómico e histológico de la región tiroidea de 180 cadáveres) Madrid, - 1.911.

micos parecidos a los paratiroides.

Woelfler ha descrito estos corpúsculos, que se encuentran de un modo inconstante, pero a nuestro entender, dice Mara<sup>ñ</sup>ón, con más frecuencia de la que los anatómicos le asignan. Se encuentran esparcidos por los tejidos paratiroides, en un área que el autor citado limita por un triángulo isósceles, cuya base corresponde al reborde del maxilar inferior y cuyo vértice asienta en la región del cayado aórtico. Divide Mara<sup>ñ</sup>ón los tiroides aberrants en dos grupos, uno - que comprende los corpúsculos que se puedan referir al tiroides medio, y que son los que han sido principalmente objeto de los trabajos de los anatómicos, y otros, sobre los que el insiste especialmente, que comprenden los corpúsculos accesorios pertenecientes embriológicamente a los tiroides laterales. El tiroides medio, dice, es de su origen, como ya estaba bien establecido, una vesícula epitelial vacía, que comunica con la faringe por medio de un canal de luz angosto que se denomina conducto tireogloso. Como residuos del tiroides medio, quedan en el adulto el istmo que une ambos lóbulos laterales y la pirámide de Lalouette, que se implanta en el borde superior de dicho istmo y termina a distintas alturas, generalmente sobre el cartílago tiroides pero a veces a nivel de la membrana tiroidea, y en ocasiones por encima del hueso hioides, por delante del cual pasa. Pero en otros casos, bien sustituyendo a estas formaciones normales, bien acompañándolas, se ven según Mara<sup>ñ</sup>ón, a lo largo de la línea media, ciertos corpúsculos de tamaño variado y del mismo aspecto y consistencia que el tejido tiroideo, que son los tiroides accesorios, los cuales, por su situación, se pueden dividir en tres grupos.

1.- Grupo hioideo, constituido por pequeños corpúsculos situados, ya delante del hueso hioides, señalados por Kady, ya detrás, ya encima, adosados a los músculos geniohiodeos, sobre los que hay que buscarlos con detenimiento. La llamada glándula de Zuckerkandl pertenece a este último grupo. Dicho autor la encontró en un 25% de los casos. Otros autores obtuvieron experiencias semejantes; Mara<sup>~</sup>ñon en 25 cadáveres, la encontró tres veces.

2.- Grupo llamado cricotiroideo. Los corpúsculos del grupo anterior y los del siguiente, pueden coexistir con la disposición normal del tiroides principal; los del grupo que llamamos cricotiroideos, sin embargo, coinciden con la falta de la pirámide de Lalouette o del istmo tiroideo. Su situación es la que indica su nombre, y su tamaño suele ser mayor que el de los tiroides accesorios de los otros grupos, tratándose a veces de una pirámide ordinaria, algo más corta y separada de la masa principal, como Mara<sup>~</sup>ñon ha visto en una ocasión.

3.- Grupo traqueal; en ocasiones se encuentran tiroides aberrantes por debajo del cuerpo tiroideo, adosados a la tráquea o a cierta distancia de la misma. Son pequeños, como los del primer grupo, y muy raros.

Woefler describió en el perro un tiroides accesorio, que en dicho animal se suele encontrar en bastantes casos por encima del cayado de la aorta, al que ha llamado glandula aórtica. En el hombre parece que no se ha encontrado nunca.

Ninguno de estos tiroides accesorios puede ser fácilmente confundido con las glándulas paratiroides, que só

lo excepcionalmente se encuentran en las proximidades de la línea media, pero no ocurre lo propio con los tiroides accesorios laterales, que vamos a describir siguiendo a Mara<sup>~</sup>ñ<sup>~</sup> (A).

En bastante número de casos, según él en un 15%, se encuentran adosadas a los glóbulos laterales tiroideos, en uno o ambos lados, ciertas masas glandulares del tamaño de un guisante o más pequeñas, del mismo aspecto que los tiroides accesorios medios descritos más atrás y que adoptan una forma esferoidea, de aspecto lenticular o fusiforme. Su relación exacta y posición con la glándula tiroidea principal varía de unos casos a otros, pero lo más frecuente es que el corpúsculo se encuentre cerca del lóbulo lateral, aislado unas veces, otras unido a él por un pedúnculo vascular, o bien se haya adosado al lóbulo mismo sobre sus caras anterior o interna y a distintas alturas, aunque absolutamente independientes de él. Se ve, pues, que la forma y el tamaño de estos tiroides accesorios es parecida a los de las glándulas paratiroides, y por su proximidad puedan ser confundidos fácilmente con éstas.

Welsch, citado por Mara<sup>~</sup>ñ<sup>~</sup>, dice haber encontrado en torno a las paratiroides superiores algunos nódulos tiroideos pequeños, envueltos a veces en la misma cubierta fibrosa de aquéllos, pero siempre con perfecta separación de los tejidos. Mara<sup>~</sup>ñ<sup>~</sup> no ha comprobado esta disposición. La estructura de los tiroides accesorios es idéntica a la

---

(A) Mara<sup>~</sup>ñ<sup>~</sup>, G.- Investigaciones Anatómicas sobre el aparato paratiroideo del hombre (Estudio anatómico e histológico de la región tiroidea de 180 cadáveres) Madrid, 1.911.

de la glándula principal; una cápsula fibrosa muy fina, - análoga a las de las glándulas paratiroides, la envuelven en toda su extensión; de ella parten tabiques conjuntivos que separan los folículos tiroideos, cuya disposición es - bien conocida. Reciben sus vasos de un ramo arterial más - próximo, los laterales ordinariamente de la rama inferior de la arteria tiroidea.

Además de los tiroides accesorios descritos, cuya topografía podemos llamar normal, dentro del área de Woelfler, encontramos otros corpúsculos tiroideos aberrantes en distintas partes del organismo, por ejemplo en la región posterior de la base del cráneo, en el tejido subcutáneo de la región pectoral, en la región retrofaríngea y, con alguna mayor frecuencia, en la base de la lengua, los llamados tiroides linguales. También en el suelo de la boca, en el interior de la laringe, en la tráquea y cavidad torácica. En un caso, Marañón encontró corpúsculos tiroideos del tamaño de una avellana entre grasa pericárdica próxima a la arteria mamaria, en un sitio donde frecuentemente se observan ganglios infartados correspondientes al grupo de los mamarios internos de Poirier, en las afecciones inflamatorias de las vísceras torácicas. Nuestro autor le toma por uno de ellos, pero su estructura era de tiroides normal.

Tepere cita dos casos de tiroides aberrantes en el feto; en uno de ellos, estaba en la base de la epiglótis, - en otro, entre el esófago y la laringe. La importancia - de todas estas disposiciones verdaderamente excepcionales, más que anatómica es, a juicio de Marañón, clínica, pues suelen ser punto de partida de bocios, quistes y cánceres de localización atípica. Por último, dice Marañón que -

hay que prevenirse contra el error de tomar por tiroides -  
accesorios los nódulos adenomatosos de la glándula princi  
pal por él encontrados muchas veces en sujetos muertos -  
por afecciones distintas y que no habían presentado nunca  
síntomas de perturbación en la función tiroidea; son masas  
duras, de tamaño variable entre la lenteja y la judía, y -  
situadas irregularmente en bastante número por la superfi-  
cie de la glándula principal, pero más o menos fundidos en  
ella, completa o casi completamente encapsulados y coexis-  
tiendo con otras formaciones análogas intratiroideas.

Aparte de estos tiroides accesorios descritos, verda-  
deros órganos glandulares completos, con cápsula fibrosa  
y riego sanguíneo, Marañón ha encontrado algunas veces en  
los tejidos peritiroideos grupos reducidos microscópicos  
de vesículas tiroideas, verdaderos islotes tiroideos com-  
parables a los islotes paratiroideos de los que habló an-  
tes el mismo autor. En ciertos casos en que el tiroides  
principal estaba enfermo, participaban estas vesículas ais-  
ladas de la lesión de aquél. Pueden también encontrarse -  
en el feto.

Como decíamos de los islotes paratiroideos, es posi-  
ble que los islotes tiroideos fuesen más frecuentes si se  
buscasen sistemáticamente en todos los individuos. Gene-  
ralmente se trata de 4 ó 5 vesículas alojadas en las ma-  
llas del tejido conectivo, entre los lóbulos adiposos de  
la región, sin conexión con vasos determinados y sin limi-  
tación precisa capsular de los tejidos que les rodean. Es-  
tán más o menos separados del tiroides principal, a veces  
a bastante distancia, como por ejemplo en las estructuras  
del vértice del tórax. En ocasiones presentan conexiones  
estrechas con las paratiroides, especialmente con las del



grupo superior. Se comprende, afirma Mara<sup>~</sup>ñon, la importancia que estos tiroides accesorios y los islotes tiroideos puedan tener desde el punto de vista de la suplencia funcional, en casos de lesiones que perturben la secreción del cuerpo tiroideo o de la supresión más o menos completa de la misma, consecutiva a las intervenciones quirúrgicas. Tal vez esto nos explique la inconstancia e irregularidad en la presentación e intensidad de los fenómenos tiroprivos después de las tiroidectomías. Repetimos, en suma, lo dicho al hablar de la importancia funcional del aparato paratiroideo accesorio. Por la analogía que pudiera tener con este hecho, Mara<sup>~</sup>ñon buscó la presencia de tiroides accesorios o de islotes en los conejos que en sus ensayos experimentales resistieron bien la extirpación completa del tiroides, ya que son conocidas razas de estos animales que soportan perfectamente la ablación del cuerpo tiroideo.

En Mayo de 1.908, Mara<sup>~</sup>ñon operó a 6 conejos de la misma edad y procedencia. La tiroidectomía completa no fue seguida de fenómenos anormales y se desarrollaron a la par que los testigos. Estos, que eran 4 y que vivían absolutamente en las mismas condiciones que los tiroidectomizados, murieron algún tiempo después espontáneamente caquectizados y por una causa que no se pudo determinar en la autopsia, en tanto que los operados resistieron sin embargo, perfectamente. En Diciembre fueron nuevamente operados de paratiroidectomía, a consecuencia de la cual murieron con síntomas tetánicos típicos. Una de las cosas que miramos con mayor atención, dice Mara<sup>~</sup>ñon, fue la presencia de formaciones tiroideas accesorias, no teniendo nuestras pesquisas resultado alguno, a pesar de la mayor facilidad con que se trabaja en el conejo dada la dis

posición especial coherente de su grasa, que permite aislarla y someterla a la investigación histológica con más facilidad que en el hombre. Podemos resumir, para terminar, - que Mara<sup>~</sup>ñ<sup>~</sup>on aporta a la anatomía de la época una serie de - conceptos claros que, en conjunto, se definían así; en el hombre, con bastante frecuencia, existen corpúsculos tiroideos accesorios, que por sus caracteres anatómicos pueden ser confundidos con las paratiroides. Se distribuyen en dos grupos, según la relación con el tiroides medio o con los laterales. Otros se encuentran en lugares anómalos y lejanos de la región tiroidea, y también describe Mara<sup>~</sup>ñ<sup>~</sup>on en el seno de los tejidos paratiroides los llamados islotes tiroideos, semejantes a las paratiroides. Los corpúsculos y los islotes pueden participar de las mismas lesiones que el tiroides principal, y por lo tanto ser origen de tumores, de bocio, etc., cuyo aspecto tiene especial - importancia. Su transcendencia fisiológica puede ser muy grande, en el sentido de suplencia de función, como las - porciones accesorias de las otras glándulas de secreción interna.

### FISIOLOGIA DEL TIROIDES:

Desde el punto de vista fisiológico, y teniendo en cuenta la situación de las ideas previamente expuestas, Mara<sup>ñ</sup>on resume de forma escueta los hechos fundamentales por el - aceptados, cuando inicia sus aportaciones al conocimiento de la fisiología tiroidea. Sobre el metabolismo, dice que esta directamente regido por la increción tiroidea. El consumo celular de oxígeno se acrecienta por su influencia. - El recambio de proteínas lo realiza igualmente disminuyendo la eliminación nitrogenada cuando se extingue la función tiroidea y aumentado por encima de lo normal cuando se exagera. Si falta la hormona tiroidea, el organismo pierde - la facultad de metilizar el ácido guanidinacético para - transformarlo en creatinina (I). Igualess cambios ocurren en el metabolismo hidrocarbonado; el exceso de función tiroidea acelera su recambio, apareciendo hiperglucemia y - glucosuria. El hipotiroidismo induce a los efectos contrarios; retarda la transformación del azúcar, el glucógeno - se acumula excesivamente en el hígado, etc. Las grasas se queman más o menos rápida e intensamente según que el tono funcional de la glándula sea alto o bajo, traduciendo - estos trastornos, respectivamente, por la pérdida de peso o por su aumento. La falta de increción tiroidea perturba el metabolismo del agua y de la sal, reteniéndolas en el organismo, aparte de toda lesión renal, por fijación - de agua y de cloruro de sodio en los tejidos. La tiroxina corrige este defecto, produciendo una diuresis y obrando - por lo tanto como un verdadero diurético (I). Consecuencia

---

(I) Stuber, citado por Mara<sup>ñ</sup>on, G.- Manual de enfermedades del tiroides. Barcelona, 1.929.

(I) Eppinger: Zur Pathologie und Therapie des menschlichen - Oedemens. Berlín, 1.927.

de estos trastornos nutritivos son el aumento de peso, la tendencia a la hipotermia, la lentitud de la cicatrización y, en general, de toda regeneración tisular, cuando esta hormona es escasa, la mayor aptitud, en estas mismas condiciones, para adquirir y perdurar las infecciones, la sensibilidad a ciertos tóxicos, presentándose fenómenos contrarios en el hipertiroidismo. Entre los tóxicos que actúan más energéticamente sobre los organismos con tiroides deficientes citaremos el acetonitrilo, que ha sido aprovechado como prueba biológica de la actividad tiroidea (I), y la quinina, origen también de una prueba clínica. El organismo será tanto más sensible a estas drogas, cuanto más bajo sea el tono de su tiroides. Lo mismo pasa, según la experiencia de Marañón, con otras drogas como el salicilato y derivados, la digital, etc. Fenómenos que tienen para Marañón una gran importancia terapéutica, como después veremos. Se dice en cambio, que los hipertiroides son más sensibles a la morfina y más resistentes los hipotiroides. Pero Marañón ha visto enfermos basedowianos, en los que existía una notable resistencia a la morfina y a los demás derivados del opio. En general, los organismos con función tiroidea baja, toleran bien asimismo, la insulina y los medicamentos que actúan sobre el sistema neurovegetativo irritable; la insulina puede, por el contrario, producir reacciones violentas y lo mismo los otros medicamentos que actúan sobre el sistema neurovegetativo.

Otro gran grupo de efectos fisiológicos del tiroides está constituido por su acción sobre el crecimiento y so-

---

(I) Reid y Hunt, citados por Marañón, G.- Manual de enfermedades del tiroides, Barcelona 1.929.

bre la morfogenia de los organismos. En este sentido, el fenómeno más demostrativo, atribuido por Mara<sup>~</sup>ñon a Gubernatsch, es el observado en los renacuajos alimentados con sustancias tiroideas a dosis m<sup>~</sup>imas de tiroxina, produci<sup>~</sup>ndose una r<sup>~</sup>pida metamorfosis, pero su crecimiento se inhibe y quedan convertidos en ranas enanas. Este efecto no es comparable con los que se observan en los animales de sangre caliente, y sobre todo en los vertebrados superiores, pero constituye una aut<sup>~</sup>ntica prueba biol<sup>~</sup>gica de la acci<sup>~</sup>on morfogen<sup>~</sup>tica de la increci<sup>~</sup>on tiroidea.

En los vertebrados, la falta de tiroides da lugar a un defecto de desarrollo del esqueleto, por retraso de los cart<sup>~</sup>lagos y de la aparici<sup>~</sup>on de los puntos de osificaci<sup>~</sup>on. El proceso de la osificaci<sup>~</sup>on persiste; en consecuencia, los huesos se desarrollan subperi<sup>~</sup>osticamente, casi normales en espesor, pero quedan cortos. La administraci<sup>~</sup>on del extracto tiroideo corrige este retardo, a no ser que se empleen dosis excesivas en cuyo caso la evoluci<sup>~</sup>on osea se hace r<sup>~</sup>pidamente y el animal queda en estado de hipoevoluci<sup>~</sup>on precoz y definitiva, como los renacuajos alimentados con tiroides. La curva ponderal del animal sin tiroides queda tambi<sup>~</sup>en alterada a causa del profundo trastorno metab<sup>~</sup>lico, de donde el hecho parad<sup>~</sup>jico de que la alimentaci<sup>~</sup>on tiroidea lo haga aumentar de peso (I). Mara<sup>~</sup>ñon y Garc<sup>~</sup>ia Urdiales (18) comprobaron esta acci<sup>~</sup>on aumentadora del peso, a<sup>~</sup>un en el animal reci<sup>~</sup>en nacido normal; sobre el animal desarrollado el tiroides act<sup>~</sup>ua sobre el peso de un modo inverso, como ya sabemos. La insuficiencia de la increci<sup>~</sup>on predispone al ac<sup>~</sup>umulo de grasa no que

---

(I) Parhon et Gold Stein: Traite d'Endocrinologie, Jassy, 1.923.

bre la morfogenia de los organismos. En este sentido, el fenómeno más demostrativo, atribuido por Mara<sup>~</sup>ñon a Gubernatsch, es el observado en los renacuajos alimentados con sustancias tiroideas a dosis m<sup>~</sup>nimas de tiroxina, produciéndose una r<sup>~</sup>pida metamorfosis, pero su crecimiento se inhibe y quedan convertidos en ranas enanas. Este efecto no es comparable con los que se observan en los animales de sangre caliente, y sobre todo en los vertebrados superiores, pero constituye una aut<sup>~</sup>ntica prueba biol<sup>~</sup>gica de la acci<sup>~</sup>on morfogen<sup>~</sup>tica de la increci<sup>~</sup>on tiroidea.

En los vertebrados, la falta de tiroides da lugar a un defecto de desarrollo del esqueleto, por retraso de los cart<sup>~</sup>lagos y de la aparici<sup>~</sup>on de los puntos de osificaci<sup>~</sup>on. El proceso de la osificaci<sup>~</sup>on persiste; en consecuencia, los huesos se desarrollan subperi<sup>~</sup>osticamente, casi normales en espesor, pero quedan cortos. La administraci<sup>~</sup>on del extracto tiroideo corrige este retardo, a no ser que se empleen dosis excesivas en cuyo caso la evoluci<sup>~</sup>on osea se hace r<sup>~</sup>pidamente y el animal queda en estado de hipoevoluci<sup>~</sup>on precoz y definitiva, como los renacuajos alimentados con tiroides. La curva ponderal del animal sin tiroides queda tambi<sup>~</sup>en alterada a causa del profundo trastorno metab<sup>~</sup>lico, de donde el hecho parad<sup>~</sup>jico de que la alimentaci<sup>~</sup>on tiroidea lo haga aumentar de peso (1). Mara<sup>~</sup>ñon y Garc<sup>~</sup>ia Urdiales (18) comprobaron esta acci<sup>~</sup>on aumentadora del peso, a<sup>~</sup>un en el animal reci<sup>~</sup>en nacido normal; sobre el animal desarrollado el tiroides act<sup>~</sup>ua sobre el peso de un modo inverso, como ya sabemos. La insuficiencia de la increci<sup>~</sup>on predispone al ac<sup>~</sup>umulo de grasa no que

---

(1) Parhon et Gold Stein: Traite d'Endocrinologie, Jassy, 1.923.

mada y el volumen y el peso aumentan. Sólo en casos de anulación total de la función tiroidea, por ejemplo después - de la extirpación total de la glándula, se produce una caquexia comparable a la de los niños. Por el contrario, el exceso de la increción quema rápidamente las grasas, acele<sup>ra</sup> todos los procesos metabólicos y da lugar al adelgaza<sup>m</sup>iento basedowiano que luego comentaremos. La piel y derivados sufren de forma intensa la ausencia de la secreción tiroidea. En condiciones normales, la piel se nutre bien, y cumple perfectamente sus múltiples e importantes funcio<sup>ne</sup>s. En la insuficiencia del tiroides, no siempre se produce el clásico mixedema, esto es, la infiltración del tejido subcutáneo por una sustancia mucoide, cuya producción está seguramente relacionada con la intensa proliferación de las capas superficiales del tejido celular subcutáneo descrita por Virchow. Esta infiltración puede afectar tam<sup>bién</sup> al tejido submucoso y a ciertas vísceras, como al riñón y al corazón, dando lugar a síndromes renales y circu<sup>l</sup>atorios en los que influyen, además de este proceso infil<sup>tr</sup>ativo de origen conjuntivo, otros factoes, a saber, la retención de agua y sales, el aumento del panículo adipo<sup>so</sup> y los trastornos vasomotores que a veces alcanzan im<sup>portancia</sup> predominante. A veces, el edema es de tipo fu<sup>ga</sup>z, angioneurótico, en cuya patogenia, por supuesto, in<sup>fl</sup>uye según todas las probabilidades el factor hipotiroi<sup>de</sup>o. Cita Mara<sup>ñ</sup>ón, a continuación, la influencia sobre el cabello, el vello, etc., en hechos que por su valoración no tienen nada que les distinga con lo que ya conocemos y hemos citado. La función genital, que dice está liga<sup>da</sup> a los procesos de crecimiento que acabamos de conside<sup>ra</sup>r, está controlada por la secreción tiroidea. Esta protege el auge de la sexualidad indistintamente en uno y - otro sexo. La falta de tiroides en la edad juvenil detie<sup>e</sup>

ne el desarrollo genital y produce infantilismo. En la edad adulta entorpece o anula las funciones genitales, menstruación, embarazo y la líbido viril. Es curioso anotar que - la lactancia, aunque evidentemente puede favorecerse o entorpecerse, como todas las funciones orgánicas, por el estado bueno o malo de la secreción tiroidea, conserva sin embargo una cierta independencia funcional, y así, los animales privados de tiroides pueden seguir segregando leche abundante y de buena calidad y las mujeres hipotiroideas, y aun gravemente cretínicas, conservan la actividad lactante. Mara<sup>ñ</sup>ón aporta a este respecto su experiencia de las Hurdes, donde las cretinas, en estado morfológico y psíquico de plena infantilidad, se dedicaban al oficio de nodrizas mercenarias, lactando a veces hasta tres niños - al mismo tiempo (28,29). El funcionamiento nervioso está directamente influido también por la incretina tiroidea, de tal forma que los argumentos que ponen hoy fuera de duda la intervención que tienen los factores humorales en el psiquismo normal y patológico, se fundan principalmente, fuera de duda en la observación del comportamiento nervioso en los estados hiper e hipotiroideos, experimentales y espontáneos. En un organismo hipotiroideo, todo el funcionamiento nervioso está rebajado, está languidecido. - Un hombre o un animal sin tiroides, impresionan tanto por los estigmas morfológicos, como por la típica sensación - de perpetuo adormecimiento que dan. El estado tiroideo grave, simula un poco la existencia semi-hibernante. El organismo hipertiroideo es todo viveza nerviosa, vigilia, inestabilidad y densidad de las reacciones ideológicas, - sentimentales, motoras y vegetativas (C,E,F,G,I,M).

Finalmente, anota Mara<sup>ñ</sup>ón en su tesis doctoral (B) -

---

(B) Mara<sup>ñ</sup>ón, G.- La sangre en los estados tiroideos (Tesis Doctoral) Madrid, 1.911.



la influencia que la secreción tiroidea ejerce sobre la sangre. Las propiedades inmunígenas de ésta, su coagulabilidad, su morfología, sus propiedades químicas y sus condiciones físico-químicas, dependen en parte de la buena o mala actividad tiroidea, como iremos viendo en los distintos capítulos que nos espera estudiar. Se trata de datos mucho más ligados a la alteración patológica del tiroides, que a su función fisiológica, y por eso lo reservamos allí para describirlos.

El tiroides, dice además Marañoñ, funciona en continua correlación con las otras glándulas de secreción interna. Se aprecia aquí la claridad de ideas en sus descripciones, casi contemporáneas con las que hemos citado anteriormente, y que arrojan quizá una mayor luz, sobre todo una mayor serie de hechos concretos, sobre problemas que han sido tratados de forma similar por otros autores. Toda alteración grave del tiroides produce trastornos secundarios de las otras glándulas de secreción interna, toda profunda alteración de cualquiera de estas o de otras glándulas, afecta el equilibrio tiroideo. Los datos experimentales y clínicos le permiten a Marañoñ asegurarlo así. Recordemos algunos ejemplos, tomados principalmente de la Clínica. El mixedema grave se acompaña de insuficiencia genital, gran número de diabéticos presentan síntomas de hipertiroidismo, la combinación de estados hipofisarios con trastornos tiroideos, es frecuente. Casi todos los casos de hipertiroidismo se acompañan de persistencia e hiperplasia del timo. Los hipertiroideos presentan algunas veces pigmentaciones y otros síntomas, achacables a la insuficiencia suprarenal. La tetania aparece espontáneamente en estados patológicos del tiroides, bocio, hipertiroidismo y mixedema.

De regreso a la cátedra, en su magistral lección de inauguración de la nueva etapa de su magisterio en Madrid (P), Marañón cita algunas ideas que sitúan su actitud en este momento, 1.946. Dice que la endocrinología ha sido una de las tres grandes ventanas abiertas en el último medio siglo a este espacio reducido y confinado que es el - saber médico; las otras dos son el conocimiento sobre la alergia y sobre las vitaminas. En estos 50 años, advierte, han ocurrido otras muchas cosas importantes en nuestras ciencias, por ejemplo el inmenso desarrollo del capítulo de las enfermedades infecciosas y su tratamiento, los enormes avances de la cirugía, de la terapéutica física y otras más. Pero esto ha sido, en cierto modo, - perfeccionando las nociones que estaban ya en marcha. Lo que ha tenido carácter de aire nuevo, que ventilaba el - comportamiento cerrado, lleno de hechos mal interpretados y de teorías confusas, donde a uno le parecía que se iba ahogar, han sido las tres nombradas disciplinas. La ciencia de las secreciones internas, la de la hipersensibilidad y la de las vitaminas. Las tres marcan el último estirón, el esfuerzo de perfeccionamiento de una fase de la medicina que está seguramente en trance de terminar para dar paso a otros conceptos de lo patológico, que todavía no entrevemos, pero cuyo centro es seguramente la etiología. Una vez más, estamos ante la gran capacidad de Marañón para prever el futuro desarrollo, ante su portentosa intuición.

En la misma lección, cita a continuación el problema de las secreciones internas, que hace no más de 10 -

---

(P) Marañón, G.- Lecciones de Endocrinología (Apuntes de la Cátedra) 1.946. Biblioteca Instituto Cajal.

Cita como ejemplo a la adrenalina, mostrando los trabajos de Elliot, Dale, Cannon, etc., que han probado que, - apenas vertida en la sangre suprarenal, se oxida y desaparece como tal adrenalina, para más tarde, en las terminaciones del simpático, en la fina red muscular lisa, rehacerse, reduciéndola, y esta adrenalina naciente es la que hace contraerse a la fibra muscular de los vasos. Recuerda con este motivo un ejemplo que nos enseña lo peligrosas que son en la ciencia las actitudes puritanas. Hace 25 años que - uno de los documentos que más apasionaban al médico y al fisiólogo eran las lecciones sobre secreciones internas - del Profesor Gley (I), citado ya ampliamente en estas páginas, lecciones que por cierto profesó, antes de publicarlas, en Barcelona. Marañón acababa de publicar algunos - trabajos (E), considerando como prototipo de la hormona a la adrenalina, y tuvo el honor de que Gley, ya maestro con sagrado, le atacara y le eligiera como ejemplo y víctima - para demostrar el error de los clínicos y la verdad de su concepción fisiológica de la hormona, según la cual, la - adrenalina era precisamente el caso típico de la falsa - hormona, porque le faltaba para ser considerada como verdadera, la condición inexcusable de haberse podido demostrar en la sangre y por lo tanto, no era una hormona. El Journal of the American Medical dedicó una de sus editoriales, revestido de pontifical, a ensalzar el rigor científico de Gley y decretó, con la autoridad verdaderamente cómica de las editoriales que, por el hecho de no tener - una firma al pie no tiene responsabilidad ni autoridad, -

---

(I) Gley: Les grandes problèmes de l'Endocrinologie, Paris, 1.926.

(E) Marañón, G.- Problemas actuales de la doctrina de las secreciones internas. Madrid, 1.922.

que la hormona adrenalínica había dejado de existir. Los - trabajos que he citado demuestran que la adrenalina no se encontraba en la sangre, dice Marañón, no porque no fuera una hormona, sino porque no era un mensajero químico, por que era, del comienzo al fin, una cadena de hechos químicos que empezaban en la adrenalina de la suprarenal y aca baban en la adrenalina de los órganos terminales, con infinitos eslabones correspondientes al paso de la sangre, que no exhiben las características químicas y biológicas de la adrenalina.

Ya Gley había muerto, pero ni sus discípulos, ni los nuevos editoriales del Journal of the American Medical - recordaron su error para rectificarlo. Afirma a conti- nuación, y esto es lo que nos interesa desde el punto de vista del aspecto tiroideo, que es probable que este mis- mo mecanismo de la acción de la adrenalina, no se repita en todas las hormonas, pero lo que sí es seguro es que - esas hormonas no se pasean por la sangre en la misma for ma que las extraemos de sus órganos de producción ; ni - la tiroxina, ni la pituitrina, ni la adrenalina discurren por venas ni arterias como los glóbulos blancos o los gló- bulos rojos.

Esta sola noción echa por tierra, en parte, el dogma de que las enfermedades endocrinas, y por lo tanto las - tiroideas, se deben a que los órganos que producen las - hormonas trabajan en exceso o a que trabajen deficitaria- mente, a la hiper o la hipofunción. En efecto, acabamos de ver que en la acción de las hormonas influye fundamen- talmente también lo que pasa en el órgano terminal. Vol- viendo al ejemplo de la adrenalina, comprendemos ahora - que el síndrome de insuficiencia adrenalínica puede depen-

der no sólo de que la glándula suprarenal elabora cantidad precaria de esta hormona, sino de que aun habiendo adrenalina suficiente en las glándulas, funcione mal el sistema simpático terminal donde tiene lugar la resíntesis de ésta. Nos explicamos así esos casos de apariencia paradójica que en la clínica hemos discutido tantas veces, enfermos que mueren de cualquier cosa sin un sólo síntoma de la enfermedad de Addison, en los que en la autopsia se encuentran las glándulas suprarenales totalmente destruidas y frente a ellos otros con el síndrome addisoniano completo y con las glándulas suprarenales aparentemente intactas. Otras veces se trata de que las perturbaciones de este proceso de resíntesis humoral periférica están intactas pero existe una incapacidad de los tejidos a reaccionar ante la acción de la hormona, aunque exista ésta en la apetecida abundancia.

En estas citas, Marañón hace cambiar toda la doctrina vigente de las hormonas.

El segundo problema importante que cita en esta misma lección, y que es otro eslabón más en el avance de la fisiología en los conocimientos tiroideos, aplicable en general a otros sistemas endocrinos, se refiere a las relaciones neuro-hormonales. Tomando como ejemplo la diabetes insípida, dice que esta enfermedad se atribuyó a una lesión de la hipófisis, basándose en dos hechos fundamentales: el hallazgo de lesiones destructivas del lóbulo posterior de esta glándula, en algunos casos de diabetes insípida, y el hallazgo en los extractos de este mismo lóbulo posterior de una hormona frenadora de la diuresis. Pocas enfermedades humanas pueden exhibir tan sólida base para su explicación patogénica, y sin embargo apenas habían pasado unos años de la incorporación de la diabe-

tes a la patología hipofisaria, cuando surgieron numerosos datos en contra. En no raras autopsias de enfermos de este proceso, se encontraba la hipófisis intacta; sobre todo los experimentos de Schaffer, de Camus y de Roussi, demostraron que si se lesionaba la región del hipotálamo, la diabetes insípida aparecía aun cuando la hipófisis estuviera intacta. Por lo tanto, la poliuria se debería a la lesión de un centro nervioso hipotalámico de forma directa o por la compresión de los centros hipofisarios mismos. La diabetes insípida no era una enfermedad hormonal, y hubo también el correspondiente editorial del Journal of the American Medical decretándolo así.

Recuerda Marañón con una cierta vanidad según él, que él fue el primer defensor de la teoría que hoy se da como cierta por todos de que la diabetes insípida es una enfermedad hipotalámica. No hay por que enfadarse, dice con - gracejo; la actitud acléctica, la de la convivencia entre los dos extremos, lo que entre nosotros se designa despectivamente como la actitud de pasteleo, era como siempre - la exacta; pastelear es casi siempre aproximarse a la verdad. La hormona antidiurética se segrega en la hipófisis, pero en el hipotálamo hay un centro antidiurético que actúa a través de la hormona, la hormona regula el centro - hipotalámico y éste, a su vez, regula la actividad hormonal; por lo tanto, la falta de la hormona y su consecuencia, la diabetes insípida, puede ser debida a lesión del parénquima hipofisario y aun estando éste intacto, a la lesión del centro hipotalámico que regula la actividad - de la hipófisis. Este hecho se extendió después a todas las demás actividades de las glándulas y hoy se admite - por todos que muchos síndromes endocrinos dependen indis- tintamente de lo glandular o de lo nervioso, y se habla

del bloque hipófiso-diencéfalo, o más exactamente del bloque hipófiso-hipotalámico como sustrato anatómico y funcional de estos mismos síndromes. La clínica y la experimentación nos han llevado, en suma, a la conclusión de que - aquí también lo nervioso y lo químico, no es que actúen en paralelo, sino que actúan a la vez, como una acción única, sobre un grupo importantísimo de actividades orgánicas. Esta colaboración central de las hormonas y del tejido nervioso, se realiza por un mecanismo complejo. De una parte, es seguro que las hormonas de la hipófisis ascienden por el tallo pituitario y actúan sobre los centros hipotalámicos. Se ha llamado neurocrinia a este fenómeno, que fue estudiado por Collin, Roussi, etc. Además, las hormonas hipofisarias pueden verse a través de este y actuar sobre los importantes centros de las paredes del ventrículo medio, como ha demostrado Herring, que bautiza a este hecho con el nombre de hidroneurocrinia, y finalmente hay hormonas que pasan sin un proceso propiamente circulatorio de la hipófisis a los centros hipotalámicos por el sistema porta, descrito por Poppa y sus colaboradores. Todos estos mecanismos nos explican hechos que antes eran difíciles de comprender; por ejemplo, un síndrome hipofisario, como la diabetes insípida, puede producirse estando intacta la hipófisis e intacto el hipotálamo, si se secciona el tallo hipofisario.

Toda esta doctrina es justamente aplicable al tiroides, creando así lo que se ha conocido, y aún se conoce en la actualidad como mecanismo vigente, el eje hipófisis-tiroides. Las primeras observaciones que indicaban una relación funcional entre el tiroides y la hipófisis, tienen más de un siglo, pues ya en 1.851 Niepce indicó que la hipófisis de un cretino hipotiroideo estaba más agrandada. Se acumu

laron muchas observaciones clínicas y experimentales, que indicaban que cuando disminuía la producción de hormonas tiroideas, la hipófisis activaba la secreción del T.S.H., ocurriendo lo contrario cuando había una saturación de hormonas tiroideas. Así, ya en 1.949 Hoskins pudo recoger la opinión entonces generalizada, formulando con ello la clásica teoría que aceptó Mara<sup>ñ</sup>ón (103), según la cual existe un nuevo mecanismo negativo o de retroalimentación, entre ambas glándulas. Comparó el sistema hipófisis-tiroides a un tirostato para llamar la atención sobre los numerosos puntos en los que pudiera compararse al sistema en que opera un termostato. A este concepto clásico, según el cual existe un eje hipófisis-tiroides regulado por un sistema de retroalimentación negativa, que encuentra apoyo en numerosas observaciones clínicas y experimentales, y está corroborado por métodos modernos y de medicación de hormonas, inclusive tiroideas y de la T.S.H., se añade otro esquema de ciclo cerrado, que puede explicar las reacciones que tienden a mantener la homeostasis, pero es difícil explicar con él cómo se ajusta la actividad del tiroides a cambios en las necesidades del organismo, sobre todo si consideramos que estos cambios pueden venir impuestos por factores internos o externos. Esto resulta tan obvio que ya Hoskins, al formular la teoría del eje hipófisis- tiroides, indicó que con ella no se explicaba cómo se ajustaba el punto de equilibrio a que funciona el sistema. Para seguir empleando el ejemplo de Hoskins con el termostato, no se comprende cómo se regula la temperatura para que el sistema se ponga a funcionar a otra temperatura sin una manipulación externa del mismo. Todo ello condujo a la creación, ya hace años, de un nuevo esquema generalmente admitido todavía en la actualidad, referente al funcionamiento del triángulo hipotálamo-hipófisis-tiroides.



des. Este sistema tiene numerosas ventajas con respecto al más cerrado propuesto en el concepto de eje hipófisis-tiroides, que tenía dos componentes principales en vez de tres, y abre el mecanismo a estímulos humorales y neurales que, como ya hemos visto, habían sido citados hace ya años por Marañón (F,M,).

## PATOLOGIA:

1.- Conceptos generales.- Traslademos ahora a un breve esquema la opinión que Marañón sustentaba en estos primeros años sobre la patología tiroidea (C,D,I). Dice nuestro autor que toda la patología tiroidea esta constituida por la existencia de dos grandes síndromes funcionales, el hipertiroidismo y el hipotiroidismo. Empecemos, pues, por declarar, nos dice, que nosotros admitimos con firme decisión el concepto del hipertiroidismo que, como es sabido, algunos autores niegan en la actualidad. Al hablar de la patogenia de la enfermedad de Basedow, explica las razones de este convencimiento. Si admitimos, y esta es una verdad incuestionable para Marañón, que el síndrome mixedematoso es una consecuencia de la anulación o de la disminución grave de la secreción interna del tiroides, hemos de admitir igualmente que el síndrome basedowiano, es un síndrome de hiperfunción, ya que sus síntomas se oponen uno a uno a los del mixedema. Su sustrato anatómico es una lesión hiperplásica, cuya curación sobreviene extirpando el tiroides, refrenando su función por la radioterapia o por ciertas medicaciones y, finalmente, sus manifestaciones pueden reproducirse inyectando en el organismo normal fuertes dosis de tiroxina. Es posible, teóricamente, que existan estados disfuncionales, esto es, la alteración cualitativa de la secreción, pero esta secreción viciada no se ha podido demostrar, y es curioso que los mismos fisiólogos, como Gley (I), que no admiten el hipertiroidismo porque no han podido demostrar el exceso de esta hormona en la sangre, admiten en cambio, sin dificultad, la existen

---

(I) Gley: Les grandes problèmes de l'Endocrinologie, Paris, 1.926.

cia totalmente hipotética de una hormona de calidad distinta de la normal. Por otra parte, sometiendo a una severa crítica nuestra experiencia clínica, no encontramos ningún caso que nos induzca a admitir esa disfunción o distiroidismo como explicación de sus síntomas. Dentro del cuadro hipertiroidico, como dentro del hipotiroideo, hay variedades que se apartan del arquetipo. Pero estas variedades se explican teniendo en cuenta una serie de hechos, como el que cada órgano puede tener una distinta sensibilidad para reaccionar ante la falta o el exceso de la hormona tiroidea, o si se quiere explicar en el lenguaje de Gley y su escuela, un umbral distinto. Si el exceso o el defecto de increción es enorme, todos los órganos, cualquiera que sea su umbral, quedarán impresionados y responderán clínicamente, pero si se trata de leves aumentos o defectos incretorios, sólo responderán los órganos con alteraciones muy leves, fáciles de superar; por lo tanto, por el trastorno endocrino. Del mismo modo que una inundación pequeña anega sólo los barrios bajos de la ciudad, y en ellos tal vez sólo ciertas casas, quizá una sola, en tanto que un desbordamiento violento y copioso inunda toda ella.

Es posible, también, como nosotros ya sugerimos (Marañón) (C,D,E,F) y ahora aceptan un número de autores, que la increción del tiroides conste de varias hormonas, y - que cada una de ellas ejerza acciones distintas. Admitiendo esto, cabe suponer que la hipersecreción o la hiposecreción no afecta a la totalidad de dichas hormonas, sino a parte de ellas, lo que podría dar lugar a cuadros clínicos muy diversos. Esto nos autorizaría a hablar más que de disfunción, de hiperfunción completa o incompleta, y de hipofunción completa o incompleta. Para ciertos órganos endocrinos muy complejos, como el ovario, es casi -

seguro que las cosas ocurran así; en el tiroides, quizá de biología más transcendente, pero más simple químicamente, esto no pasa de ser una sugestión interesante.

Puede ocurrir, finalmente, que ambos estados funcionales se sucedan muy próximamente, coincidiendo en un momento dado en un mismo organismo manifestaciones de una u otra especie, por ejemplo, los casos de hipertiroidismo seguidos de mixedema o de mixedema tratados con tiroidina con hipertiroidismo terapéutico secundario. Y aun sin necesidad de esta sucesión, no es imposible admitir (I) que porciones destruidas de la glándula den lugar a manifestaciones hipotiroideas, pero que en su torno se produzcan reacciones hiperplásicas que, en forma generalmente paroxística, ocasionen a su vez brotes hipertiroideos que se entremezclen en el fondo mixedematoso. Otra vez más, estamos ante la gran intuición de Marañón, puesto que este hecho ha sido plenamente comprobado. Luego, por último, veremos que estados de hipotiroidismo que se diagnostican por cifra baja de metabolismo basal, pueden coexistir sin embargo con neurosis vegetativa de aspecto hipertiroideo. El médico se encuentra entonces frente a un síndrome, que aparentemente se establece con signos de hipofunción y de hiperfunción de una misma glándula, y que algunos han explicado por la hipótesis de la disfunción, siendo así que se trata de auténticas insuficiencias tiroideas modificadas aparentemente por la hipertonía neurovegetativa de apariencia hipertiroidea.

Con estas salvedades, nosotros admitimos, sigue dicién

---

(I) Leopold-Levi et H. de Rothschild: Etudes sur la physiopathologie du corps thyroide, 2ème série (1.911).

do, que las lesiones que afectan al tiroides se manifiestan habitualmente de acuerdo con dos tipos de función, la hiper y la hiposecreción, cuyas expresiones clínicas respectivas, son la enfermedad de Basedow y el mixedema. Claro está, - que estos cuadros clínicos no son enfermedades autóctonas, sino síndromes. Cuando diagnosticamos un mixedema hacemos un diagnóstico evidentemente impreciso e incompleto, y lo mismo, cuando diagnosticamos un hipertiroidismo deberíamos, según Mara<sup>~</sup>ñón, decir: "tal lesión destructiva del tiroides, de tal etiología, con síndrome mixedematoso, o tal lesión hiperplásica, de tal etiología, con síndrome hipertiroideo o basedowiano"; si no lo hacemos así, es porque la insuficiencia de nuestros conocimientos actuales, nos induce a - una simplificación que a todas luces yo considero, dice Ma<sup>~</sup>ra<sup>~</sup>ñón, provisional (E).

De esta provisionalidad intuita, pasa a una actitud - más rigurosa, cuando en una breve nota clínica de Diciembre de 1.955, publicaba en el Boletín del Instituto de Pa to lo g í a M é d i c a, que Mara<sup>~</sup>ñón titula "Síndrome de Basedow - de origen terapéutico", (128) aporta sus ideas sobre la - teoría patogénica aceptada por él, en muy breves rasgos, para explicar los diferentes aspectos clínicos del hipertiroidismo, y dice que esta nota aporta un dato de cierto interés para la comprensión de la patogenia del síndrome de Basedow. Es sabido que una de las objeciones que durante largos años se han hecho a la interpretación puramente hipertiroidea del síndrome de Basedow, ha sido que, experimentalmente, no ha podido nunca reproducirse por completo dicho síndrome en esa época. Tanto en el animal sometido a dosis intensísimas de tiroxina o de extractos tiroideos, como en los muchos casos de seres humanos intoxicados por dicha hormona, generalmente por tratamientos

empíricos para adelgazar, nunca se ha podido reproducir una parte de la sintomatología basedowiana; el adelgazamiento, el temblor, la taquicardia y la gran inestabilidad vegetativa y psíquica, e incluso, las reacciones leucocitarias, como hace años demostró, sí se pueden reproducir, pero nunca la exoftalmia ni el bocio. Hoy, dice Marañón, nos explicamos bien este fracaso porque sabemos que una parte de la sintomatología del Basedow, no se debe a la intoxicación tiroxínica, que es lo que nosotros reproducimos experimentalmente, sino a un estado patológico del eje o bloque hipotálamo-hipofisario-tiroideo.

Precisamente, el aumento del tamaño del tiroides y la exoftalmia, son dos síntomas relacionados con la hormona tirotrópica y con la supuesta hormona exoftalmizante, relacionada con la tirotrópica, pero probablemente distinta de ella, como ya lo hace suponer la observación clínica y experimental, y como parece que recientemente ha demostrado Dobyns (128). Lógicamente, por ello, el síndrome de Basedow se reproduciría por la acción combinada de las dos influencias, la directamente hipertiroidea y la hipotálamo-hipofisaria, es decir, la de la hormona tirotrópica, la de la supuesta hormona del exoftalmos y quizá otras del mismo origen hipofisario o hipotalámico (108).

2.- Semiología general.— El punto de vista de Marañón sobre la semiología general del tiroides, se resume al decir que, de los datos expuestos sobre la fisiología tiroidea, se deduce la extensión que ha de tener la semiología de esta glándula, puesto que su función se ejerce sobre la totalidad de las funciones orgánicas y psíquicas y todas estas funciones se alteran cuando se perturba la se-

---

(128) Citado por Marañón, G.: Dobyns, cit. por Thompson, W.O.: Clin. Endocrin. and. Med., 1.953, 13, 407.

creción tiroidea (I). En realidad, una reseña completa de la fisiopatología general del tiroides, equivaldría a una enumeración de los distintos capítulos de la patología humana. Sin embargo, clínicamente podemos limitar nuestra observación a los grupos de fenómenos que estudiamos a continuación.

a) Metabolismo basal.— Primero, los trastornos del metabolismo. Las funciones más directamente condicionadas por la actividad tiroidea son las que se refieren al metabolismo, al recambio nutritivo. Entre todas las manifestaciones metabólicas, hay sin embargo una cuya dependencia de la función tiroidea es tan íntima y directa, que universalmente se la considera como un índice del estado de la función. Es el llamado metabolismo basal. Después de él, ya en un plano de importancia mucho más secundario, habrá que estudiar los demás trastornos metabólicos particulares. El metabolismo basal es definido por Marañoñ como la cantidad de calor que un organismo desprende en un tiempo fijo, una hora, y por metro cuadrado de superficie, cuando está colocado en tales condiciones fisiológicas, que la pérdida es mínima y en condiciones de máxima tranquilidad y preparación psíquica del enfermo (27). Las cifras obtenidas cuando el paciente tiene ya experiencia propia de la técnica, que es bastante molesta, son casi sin excepción más bajas que las obtenidas el primer día. En todas partes se aceptan como cifras medias del metabolismo basal normal, - las comprendidas entre +10 y -10, como cifras extremas; - sin embargo, no está definitivamente averiguado si estas cifras son utilizables como patrón standard, como dicen los anglosajones. Varios autores (I) han estudiado este proble

(I) Citados por Marañoñ, G.— Du Bois: Basal Metabolism in Health and Disease (2ª edit.), 1.927. Gauthier et Wolf: Le Metabolisme basal, París, 1.928. Terroine et Zunz: Le Metabolisme basal, París, 1.925.

ma, y afirma Marañón que, aunque entonces no teníamos la experiencia copiosa y justa que se requiere para sentar afirmaciones de este orden arquetípico, tan lleno de responsabilidades, se inclina a creer que las cifras que deben fijarse son de +15 y -5 y no las de +10 y -10, que eran consideradas como fronteras de la normalidad. Estas cifras, normalmente, son alteradas por multitud de procesos patológicos, principalmente los que afectan a las glándulas de secreción interna. Y entre todas éstas, la glándula tiroidea es la más importante, hasta el punto de que cuando encontramos descensos o ascensos que trasponen ese margen aleatorio, y que siempre hay que admitir como zona, no como línea separadora entre la normalidad y la enfermedad, estamos autorizados a interpretar estos cambios metabólicos como expresión de estados patológicos de la secreción tiroidea. Nuestra experiencia ya vasta, es decisiva en este sentido (I) (27).

Resumiendo la opinión de Marañón sobre el metabolismo basal, podemos decir que entre +15 y +25%, es de sospechar la existencia de hipertiroidismo, entre -5 y -15%, la de hipotiroidismo; por encima y por debajo de estas cifras, la sospecha se puede cambiar en certidumbre, siempre que se hayan eliminado las posibles causas de error y que el cuadro clínico concuerde, siquiera sea levemente, con los datos metabólicos. Se apresura en seguida a declarar que la sintomatología tiroidea, en sentido de hiper o hipofunción clásica, no siempre concuerda con el resultado metabólico, es decir, que hay probablemente casos en los que el hipertiroidismo apenas tiene más manifestación que el hipermetabolismo, e inversamente, casos de insuficiencia tiroidea revelados por hipometabolismo, ya solo o ya combinado con manifestaciones patológicas extrañas al clasi



co cuadro del mixedema. Son los llamados síndromes hipometabólicos sin mixedema (65). Respecto al hipertiroidismo, la mayoría de los autores, dice Mara<sup>ñ</sup>ón, llaman la atención sobre el hecho de que a veces se observa una regresión clínica de los síntomas, conservándose alto el metabolismo e inversamente pueden persistir las manifestaciones clínicas y el metabolismo descender a la normalidad. De forma análoga a como sucede con tantas otras pruebas analíticas, la determinación del metabolismo basal tiene todo su valor - cuando los resultados son positivos, pero las cifras normales no excluyen la existencia de una alteración endocrina, si bien latente. Hay enfermos en los que el síndrome hipertiroideo se hace ostensible de manera episódica y no permanente, principalmente cuando están bajo una influencia emocional intensa, atenuándose cuando sobreviene la calma - afectiva y física (26). En dos datos muy netos del síndrome, se puede observar este fenómeno, en la taquicardia y en el temblor. La taquicardia y el temblor tiroideos dice Mara<sup>ñ</sup>ón, son muy sensibles a las emociones y a veces - pueden ya no ser exagerados, sino revelados por la emoción, ocurriendo otro tanto con el metabolismo basal. En el estado de reposo físico y de paz afectiva, pude dar cifras - normales o próximas a la normalidad, pero éstas se elevan en los momentos de excitación. Otro punto interesante de la semiología del metabolismo basal, es su independencia cronológica con respecto a los demás síntomas clínicos de la perturbación tiroidea. La alteración del metabolismo evoluciona por su cuenta, apareciendo antes que los demás síntomas del hipertiroidismo, y la impresión de Mara<sup>ñ</sup>ón - es, que en efecto, por lo menos en una mayoría de los casos, el trastorno metabólico es el primero que se presenta. El hipermetabolismo evoluciona, pues, con independencia de las manifestaciones hipertiroideas, en cuanto a su

intensidad y en cuanto a su cronología.

b) Metabolismo hidrocarbonado.— Con respecto al metabolismo hidrocarbonado, la secreción tiroidea influye en sentido inverso a la secreción capítal, la secreción pancreática (20,21,68). Se comprende que los síndromes hipertiroideos predispongan a la hiperglucemia y a la glucosuria, y que los síndromes hipotiroideos induzcan por el contrario a la hipoglucemia. En efecto, en el hipertiroidismo se encuentra con una relativa frecuencia una glucosuria espontánea y aun no existiendo ésta, es casi constante una hiperglucemia provocada de tipo prediabético. La relación de diabetes con enfermedad de Basedow, ha sido estudiada ya hace muchos años. Un número de hipertiroideos, que se puede calcular en el 7% según la estadística de Marañoñ, presentan glucosuria espontánea, - como fenómeno aislado o acompañado de otros signos de - diabetes, sed, poliuria, prurito, etc.

El adelgazamiento (10,54), síntoma esencial en el hipertiroidismo y en la diabetes, contribuye a la semejanza de los cuadros clínicos. Sin embargo, lo importante para Marañoñ es reaccionar contra la idea de que hay una glucosuria tiroidea distinta de la diabetes; las glucosurias de los hipertiroideos, son manifestación de una diabetes propiamente dicha. En el metabolismo hidrocarbonado, en estos casos, surge el desequilibrio por la acción tiroidea en la cadena de factores que contribuyen a su regulación; ahora bien, probablemente, la perturbación metabólica debida al hipertiroidismo puro no pasaría al sumo de la hiperglucemia provocada. La glucosuria permanente, acompañada de síntomas clínicos diabéticos, indica a su vez, ya una colaboración del páncreas, ya una insuficiencia genuina. En el mixedematoso, en cambio, es ex

cepcional la presencia de glucosuria o de síntomas diabéticos y las curvas de glucemia provocada son generalmente normales o tendiendo a bajas. Esto no excluye el que pueda haber casos de mixedema con glucosuria; bastará para ello que el influjo antidiabético del hipotiroidismo sea contrarrestado por el influjo diabetógeno intenso, principalmente por una insuficiencia pancreática.

c) Adelgazamiento.— En cuanto a las influencias de la hormona tiroidea sobre el peso, se manifiestan particularmente por la mayor facilidad con que se quema la grasa en el hipertiroidismo o se deposita en el padículo adiposo y en los intersticios viscerales en la insuficiencia tiroidea.

Reiteradamente ha señalado Maraños (I,10,54), como carácter muy típico del adelgazamiento hipertiroideo, su apariencia fisiológica. El enfermo que tal vez ha perdido en pocas semanas 10 o más kg. de peso, conserva una apariencia normal, hasta el punto de que si no nos dijera que ha enflaquecido, no lo presumiríamos, a la inversa de lo que ocurre a otros enfermos que adelgazan, por ejemplo, los afectos de profundos trastornos digestivos, los diabéticos y en grado aun mayor los cancerosos; esto, según Maraños, es un indicio del carácter fisiológico de la delgadez hipertiroidea. Hay sin embargo casos de hipertiroidismo en los que el adelgazamiento adquiere un carácter caquéctico francamente patológico. En el hipotiroideo, por contra, el aumento de peso es casi siempre constante, el engrasamiento propiamente dicho corresponde sólo y sin embargo, a un grado relativamente leve de hipofunción; si esta es intensa, no hay una obesidad genuina, sino una hinchazón, un genuino mixedema. En suma, dice Maraños,

por lo que respecta al peso, hay tres grados de hipotiroideo: un grado leve, en el que el enfermo parece un gordo, otro mediano, en que parece hinchado o un nefrítico, y un grado intenso en el que parece inclusive un caquéctico. - Anotamos también que en los enfermos del tiroides, sobre todo en los hipertiroideos, el peso no sólo está alterado, sino que es muy inestable. Cambia frecuentemente de un día a otro por variaciones bruscas en la intensidad de la función incretora y su correspondiente repercusión en el metabolismo, sobre todo en el metabolismo de los cloruros y del agua.

d) Desarrollo general y morfogénesis.- En cuanto a los trastornos del desarrollo general y de la morfogénesis, concluye Maraño que la morfología asténica predispone al hipertiroidismo, pero ésta, a su vez, es producida, al menos en parte, por él y que la morfología achaparrada pícnica predispone al hipotiroidismo, en tanto en cuanto puede estar condicionada por un factor hipotiroideo (I),(D), (E). De este grupo de síntomas, forman importante jalón los trastornos dentarios, ya que por lo que los dientes tienen de órgano ectodérmico, están profundamente influidos por la increción tiroidea. Una buena o mala dentadura, entre otras cosas, es índice de la perfecta función tiroidea según Maraño. Lo característico de los dientes del hipotiroideo, por ejemplo, es la hipoplasia del esmalte, la tendencia a la caries y en los niños el retraso y la irregularidad en la erupción dentaria.

e) Sexualidad.- La secreción interna del tiroides ejerce una acción protectora sobre la sexualidad (56), pero una acción protectora total, no específica, no sobre una de las dos sexualidades, femenina o masculina. Maraño

insiste sobre este punto, explicándolo también con bases fisiológicas. Por esta razón, el organismo hipertiroideo, hombre o mujer, es en general hipersexual y el organismo hipotiroideo, indiferente. El hombre hipertiroideo, según Mara<sup>ñ</sup>ón, suele estar dotado de un aparato sexual enérgico, con intensos caracteres sexuales secundarios y de gran actitud libidinosa; corresponde al tipo del hombre delgado, muy velludo, de rasgos viriles muy acusados y amador incansable. La mujer hipertiroidea posee una morfología muy femenina, a veces infantil, de puro femenina, una actitud amorosa intensa y una gran fecundidad. Gran número de mujeres famosas en las historias amorosas eran típicamente hipertiroideas (I), (C,D,E,F).

En el estado hipotiroideo ocurre lo inverso. El hombre es frío a los estímulos sexuales, de morfología genital discreta y no raras veces impotente. Más adelante veremos, que un grupo de las llamadas impotencias psíquicas, corresponden sin duda a sujetos hipotiroideos sin otra manifestación de su trastorno humoral más que ésta. Del mismo modo, en ciertas mujeres el hipotiroidismo se manifiesta tan sólo por la frigidez y la esterilidad.

Como el ciclo sexual está tan ligado al ciclo cronológico general, se comprende por qué los sujetos hipertiroides conservan con frecuencia hasta edades avanzadas su continente juvenil; en este aspecto juvenil hay muchos elementos puramente dinámicos, viveza y flexibilidad de movimientos, línea general inquieta y grácil, mirada profunda y movable, todos los elementos pertenecientes al temperamento hipertiroideo. Con ello se relaciona un fenómeno morfológico interesante, la canicie precoz. Varios autores han señalado la frecuencia con que este síntoma se

presenta en los sujetos hipertiroideos, contrastando el -  
apuntado aspecto de vivacidad juvenil con el cabello pre-  
maturamente blanco. El arquetipo sexual de la mujer o del  
hombre jóvenes y canos, el fuego de los ojos bajo la cen-  
za de la frente, que la moda acentúa y exalta en la época  
de la peluca blanca o del pelo empolvado o teñido de gris,  
corresponde a este grupo de hipertiroideos, y otra parte  
también se ha mostrado, y la ha demostrado Marañoñ, la -  
frecuencia con que en estos casos persiste largo tiempo -  
la aptitud genital, el impulso amoroso en el hombre y la  
ovulación en la mujer.

f) Piel.- La piel es uno de los órganos cuya trofi-  
cidad depende más directamente de la función tiroidea.(I)  
La sintomatología dérmica tiroidea es, pues, muy rica. La  
piel del hipotiroideo es seca, densa y fría, fácilmente -  
descamable; la del hipertiroideo es delgada, casi cálida,  
húmeda, pudieramos decir que es una piel expresiva, tanto  
como es inexpresiva la del mixedematoso; basta estrechar  
la mano del paciente para hacer su diagnóstico. En oca-  
siones, el hipotiroideo joven presenta la modalidad des-  
crita por Marañoñ, con el nombre de mano hipogenital, esto  
es, una mano espesa, acrocianótica y bañada en constante  
sudor frío (I). Algunos autores como Sánchez Covisa,(I)  
han supuesto por ello que este tipo de mano era de origen  
hipotiroideo, pero evidentemente se trata de una altera-

---

(I) Marañoñ,G.-Manual de las enfermedades del tiroides.  
Barcelona,1929.

(I) Marañoñ,G.-Los estados intersexuales.

1º en la especie humana. Madrid 1929.

2º Marañoñ,G. Sobre la mano hipogenital,E.S.M.1921-68-672

3º Marañoñ,G. La main hipogenitale. Revue de Médecine  
1922-42.

(I) Sánchez Covisa cit. por Marañoñ. Manual de las enfer-  
medades del tiroides. Barcelona, 1929.

ción hipogenital que, como es sabido, coincide muchas veces con el hipotiroidismo juvenil. El mixedema adquiere toda su intensidad en el rostro. Es pues muy típica la cara mixedematosa, abultada, inexpresiva. La infiltración mixedematosa puede afectar a otros territorios del organismo, aparte de la piel, dando lugar a sintomatologías diversas; por ejemplo, invade la laringe, ocasionando la voz ronca típica de estos enfermos y que en unión de la palabra lenta silabeada, permite hacer el diagnóstico en cuanto se les oye hablar antes de examinarlos.

Tema muy importante y apenas estudiado es el de los trastornos tróficos de la piel de origen hipotiroideo. Es evidente que, en ocasiones, la deficiencia de esta incremento se manifiesta sólo por un trofismo defectuoso de los tegumentos, ya en forma de úlcera crónica, tórpera, que aparece espontáneamente con relación a otras etiologías: varices, traumatismos, etc., o en forma de simple retardo en la cicatrización de los tejidos, después de heridas accidentales o quirúrgicas. Con ella tiene una especial conexión otro capítulo, el de las dermatosis paramixedematosas, denominación con la que designa Marañoñ aquellas dermatosis de patogenia autóctona que evolucionan en la piel hipotiroidea, con especial facilidad y con enorme tenacidad. Serán luego considerados al hablar de las formas de hipometabolismo sin mixedema(65).

El hipotiroidismo actúa, en suma, en estos casos, como terreno favorable, no como causa productora de la dermatosis, como antes se creía al ver aczemas o psoriasis que coincidían con síntomas mixedematosos más o menos netos, que se curaban con la tiroidina. Este error de interpretación se podía asimilar al de la comparación por ejemplo,

de la forunculosis de los diabéticos como un síntoma diabético, y no como una infección banal, que evoluciona excelentemente sobre el terreno del diabético. Hay que anotar, finalmente, las alteraciones de las uñas, que son firmes y de rápido crecimiento en el hipertiroideo, y de auge tórpido y estructura estriada y frágil en el hipotiroideo. En este último estado, suelen presentar además numerosas y -frecuentes manchas blancas, las llamadas vulgarmente mentiras.

g) Aparato circulatorio.- Entre los trastornos circulatorios destaca la alteración del ritmo del pulso, típico de las perturbaciones tiroideas, taquicardia del hipertiroideo y pulso lento de los hipotiroideos. La taquicardia hipertiroidea, es tal vez el signo clínico más constante en este estado patológico. En la estadística de Marañon, de 1.400 casos recogidos hasta el momento, (I)(55) sólo faltaba 43 veces; ninguno de los otros síntomas clásicos de le aproxima en frecuencia. El pulso del hipertiroideo se distingue, además de por la velocidad, por su inestabilidad, contrastando este pulso rápido, inestable, expresivo del basedowiano, con el pulso lánguido del hipotiroideo, difícilmente influenciado por los estímulos físicos y emocionales. Cuando nos cuentan que un individuo en un trance grave mantuvo su pulso inalterable y que su mano no -temblaba, se puede sospechar que se trataba de un sujeto con tiroides deficiente.

La tensión arterial, según Marañon, depende en los estados hiper o hipotiroides de otros estados patológicos con

---

(I) Marañon, G.- Manual de enfermedades del tiroides.

Barcelona, 1929. pág. 44.



la perturbación glandular(55).

Expresa Marañón su opinión adversa al llamado signo de la hipotensión diastólica, propuesto por Pende y su escuela, que no solamente no ha encontrado de un modo corriente en el material de sus enfermos, sino que en sujetos hipertiroideos experimentales tampoco ha podido comprobar(I).

Las alteraciones, sin embargo, del electrocardiograma en las enfermedades tiroideas han sido muy bien estudiadas. En el hipertiroidismo, hay un aumento anormal de las ondas P y T con pequeñez de la onda S. En el mixedema faltaban por el contrario las ondas P y T. El tratamiento antitiroideo en el primer caso, y la opoterapia en el segundo, devuelven un esquema normal a la figura del electrocardiograma. En ambos estados tiroideos se han descrito típicos trastornos cardíacos. En las descripciones de ambos síndromes, se volverá con detalle sobre el corazón hipertiroideo y el corazón mixedematoso. Sin embargo, interesa afirmar aquí, según Marañón, que la perturbación genuinamente tiroidea se reduce a lo expuesto. Todos los demás trastornos descritos bajo aquellos nombres, son más bien enfermedades cardíacas autóctonas, en las que el exceso y el defecto de secreción glandular colaboran sobre lesiones auténticas y genuinamente miocárdicas o aórticas. El llamado corazón bocioso merece quizá unas palabras aparte, - según Marañón. Bajo este nombre se incluyen diversos trastornos cardíacos que aparecen en enfermos con bocio, ya sea del tipo del corazón hipertiroideo, ya sea del mixedematoso (49), pero con la particularidad de que se añaden síntomas de éstasis, debido a la compresión del mediasti

---

(I) Pende: Endocrinologia, Milan (3<sup>a</sup> edic.) 1922.

no superior por el tumor, generalmente voluminoso, o aún discreto, de topografía retroesternal.

Para Marañón, por tanto, el verdadero corazón bocioso es un síndrome circulatorio que consta de dos elementos: uno endocrino, hiper o hipofunción, y otro mecánico, de compresión mediastínica. Considera la presencia del corazón bocioso, aun en sus fases iniciales, como una de las más precisas indicaciones para la intervención quirúrgica del bocio.

h) Manifestaciones psíquicas.— Los síntomas psíquicos que aparecen en los libros clásicos (I), dan una proporción muy abundante de psicosis a las enfermedades tiroideas que, según la experiencia de Marañón, no corresponden a la realidad. Se debe este error a que se diagnosticaban entonces sólo los casos extremos de hiper o hipotiroidismo, que son los que con mayor frecuencia se acompañan o complican de psicosis.

El criterio actual (1929), defendido por Marañón, es que en contra de lo que antes se admitía, ni el exceso de increción tiroidea producen estados psicopáticos especiales. Las paranoias, las demencias maniaco-depresivas descritas para los basedowianos, los estados de profunda melancolía de los mixedematosos, son en realidad consecuencia de una constitución psíquica y caracterológica anterior a la enfermedad. La perturbación tiroidea, como en general todas las perturbaciones endocrinas, sólo actúa poniendo de relieve esta predisposición mental previa, y este criterio lo ha sostenido también para las famosas -

---

(I) Cit. por Marañón, G.—

Moebius: Die Basedowische Krankheit, Wien. 1906.

Sattler: Die Basedowische Krankheit, Leipzig, 1909.

psicosis de la pubertad y del climaterio. Las manifestaciones psíquicas genuinamente dependientes de las anomalías tiroideas, son las basedowianas, la psiquis en su totalidad es excitada y se muestra inestable como todas las demás funciones orgánicas. Ya hemos hablado aquí de la taquipsiquia de Pende.

El hipotiroideo, sin embargo, se caracteriza por su bradispsiquia. A veces, sin embargo, presenta en el examen clínico afectividad desmesurada, su depresión mental no se combina con indiferencia, sino con un pesimismo permanente, agudo, con frecuentes y fáciles reacciones emocionales del tipo de la angustia, el llanto, etc. (I.J.K.)

i) Manifestaciones motoras.— Las alteraciones de los síntomas motores del hipertiroideo le muestran permanentemente inquieto desde el punto de vista motor; aun sentado o echado, se caracteriza, a su vez, por la lentitud, por la parquedad, por el ahorro de su acción motora. Viendo entrar en el consultorio a dos prototipos de ambas enfermedades se distingue desde el primer momento el paso vivo, la actitud inestable, superexpresiva e inquieta, casi angustiosa, anhelante, del enfermo de Basedow, o la marcha tarda, parsimoniosa del mixedematoso, que en los casos extremos se mueve como las figuras del cinematógrafo en ralentí (I).

El temblor, dice Marañón sólo he dejado de observarlo en un 10% de mis casos; es pues uno de los signos de abolengo clásico, permanente, típico de la enfermedad (I.J.K. L.). En los casos ordinarios es una fina, rápida tremola

(I) Marañón, G.—Manual de enfermedades del tiroides. Barcelona, 1929. pag. 49.

ción, sólo visible en las extremidades de las manos, cuando éstas se extienden durante la exploración clínica o cuando el paciente se entrega a una labor minuciosa como la de escribir, dibujar, coser, etc. En los casos intensos se trata de un temblor permanente que afecta la totalidad de los brazos y a veces de las piernas, y que se puede acentuar hasta convertirse en un verdadero estado ataxiforme o coreiforme y dificulta seriamente la vida habitual del enfermo.

Es interesante la variedad latente del temblor que los médicos suelen valorar. Como hemos dicho de la taquicardia, a veces el hipertiroideo no tiembla más que cuando está emocionado, si bien, a diferencia del sujeto normal, que tiembla sólo en las grandes emociones, pequeños estímulos afectivos bastan para desencadenar el temblor, como por ejemplo, el acto de reconocimiento médico. Las investigaciones de Mara<sup>ñ</sup>ón con Jimena sobre la cronología de los síntomas hipertiroideos(I), no han demostrado que, en general, el temblor es uno de los síntomas más tardíos en su aparición. En los casos de hipertiroidización experimental, aparece muchos días, a veces semanas después de la taquicardia, adelgazamiento, hipertabolismo. El mixe<sup>d</sup>ematoso, por el contrario, es, y ya lo hemos citado, el prototipo del hombre que no tiembla jamás.

j) Síntomas neurovegetativos.— Los síntomas neurovegetativos, son extremadamente ricos en los grandes síndromes tiroideos, y se caracterizan, por descontado, por la excitabilidad e inestabilidad en el hipertiroidismo. La

---

(I) Mara<sup>ñ</sup>ón, G. y Gimena: Trabajos de la Clínica del Dr. Mara<sup>ñ</sup>ón. Hospital General de Madrid. vol. III (1927-28).

intoxicación tiroidea da lugar a una clínica neurovegetativa diferente en cada individuo, según cuál sea la constitución vegetativa previa del mismo y, por tanto, su particular modo de reaccionar. La importancia del síndrome neurovegetativo en la constitución del cuadro clínico hipertiroideo, hace que en realidad se pueda definir éste como una neurosis vegetativa de origen tireotóxico, y esto nos explica también que, a veces, simples neurosis vegetativas estimuladas por otra etiología no tiroidea, sean tan parecidas al hipertiroidismo y su distinción se haga extremadamente difícil. Entre los síntomas hipervegetativos, interesa considerar especialmente, según Marañón, los oculares, la inestabilidad vasomotora y la inestabilidad térmica (I.E.F.). El ojo hipertiroideo se caracteriza, aparte de otros datos menos importantes, por la retracción del párpado superior que, sin necesidad del exoftalmos, da la expresión viva.

k) Exoftalmos.— El exoftalmos, es un signo relativamente poco frecuente del hipertiroidismo, cosa importante de recalcar, porque los médicos todavía dejan de diagnosticar muchos casos de este mal, según Marañón, sugestionados por la necesidad de fundar el diagnóstico en este síntoma, que incluso ha dado con notoria injusticia el nombre a la enfermedad, el llamado bocio exoftálmico, tratándose sólo una variedad clínica, no la más copiosa del hipertiroidismo (I).

La patogenia del exoftalmos es netamente simpático-tónica y Marañón admite que se debe a la contracción del músculo de Muller, de innervación simpática, que, de una -

parte, propulsa el globo ocular y de otra, estrangula los vasos venosos y linfáticos que escapan de la órbita por la hendidura inferior, creando una congestión retrobulbar y, secundariamente, un edema permanente que coadyuva mecánicamente a la protrusión del globo ocular. Es interesante comentar el fenómeno del exoftalmos unilateral que presentan algunos hipertiroideos, y que fue estudiado por Mara<sup>~</sup>ñón con Martínez Díaz y con Celada (52). Su frecuencia, relativamente grande, es mucho mayor de lo que indica la estadística de Worms (1). Mara<sup>~</sup>ñón ha visto 32 casos con exoftalmos netamente unilateral o bilateral, pero con un predominio del exoftalmos evidente en uno de los ojos. - En la literatura no se encuentra explicación a este fenómeno de la unilateralidad. Parece a primera vista difícil de explicarse por estímulo general humoral como es el hipertiroidismo, que se produzca una respuesta aislada a un solo ojo; es preciso, para interpretarlo, buscar en el ojo mismo la causa de la diferencia y nuestras investigaciones han demostrado que esta causa es sencillamente una miopía unilateral. La miopía, como es sabido, tiende por razones de mecánica ocular a propulsar el ojo.

Si ese trastorno radica en un solo ojo o predomina en él, la causa humoral del hipertiroidismo actuará preferentemente sobre el ojo sensibilizado por la miopía y se presentará el exoftalmos sólo de este lado. En cuanto al hipotiroideo, puede mostrar también un cierto grado de exoftalmía, debido a la infiltración mixedematosa de los tejidos retroculares, pero se trata de un exoftalmos tranquilo, como el de los miopes (52).

---

(1) Worms.: Cit. por Mara<sup>~</sup>ñón, G.- Manual de enfermedades del tiroides. Barcelona, 1.929, pág. 53.

Lo descrito hasta aquí sobre el exoftalmos, pertenece a sus ideas en la primera época del problema. Marañón lo enfocó más tarde, con ocasión de hacer una revisión sobre el exoftalmos de origen tiuracílico en el año 1.950, desde un punto de vista distinto (107). Tras hacer un breve recuerdo del estado actual del problema del exoftalmos, - dice que hasta hace pocos años se suponía que era uno de los síntomas fundamentales del hipertiroidismo, hasta el punto que dió uno de sus nombres a la enfermedad. Luego se vió que había casos de hipertiroidismo, e inclusive de hipertiroidismo grave, que no se acompañaban de exoftalmos. Más tarde, se descubrió otro hecho sorprendente; que el - exoftalmos podía ser en muchas ocasiones la expresión de estadios de notoria insuficiencia tiroidea, o por lo menos de hipertiroidismo disminuido, según la expresión que empleó Mahaux (107).

Hace más de 20 años que en sus lecciones clínicas Marañón insistía ya en la frecuencia de la aparición de un exoftalmos tranquilo, bien distinto del exoftalmos inquieto del hipertiroidismo habitual, en enfermos con mixedema consecutivo a la extirpación del tiroides o con mixedema espontáneo. Pocas cosas, afirma, contradecían tanto los postulados clásicos de la patología tiroidea, como esta relación del exoftalmos con el mixedema. Cuando en el - año 1.947 (107), expuso su convicción de que el exoftalmos en la enfermedad de Basedow podía en ciertos momentos de su evolución ser un síntoma de mixedema local, la afir

---

(107) Mahaux, J.: Essai de Physiopathologie Thyrohipophy saire. París. Masson, 1.947.

(107) Marañón, G.- Conferencias en el Instituto Municipal de Neurología de Barcelona, Enero, 1.947.

mación pareció escandalosa, pero el tiempo ha venido a dar le apoyos nuevos a su hipótesis. Hoy se puede asegurar que hay dos tipos de exoftalmos perfectamente diferenciables, clínica y patogénicamente. Uno de ellos es el hipertiroideo, el que acompaña a los casos de adenoma tóxico del tiroides y a las fases iniciales de la enfermedad de Basedow, que se caracteriza por la moderación de la propulsión del globo ocular, por la fuerte retracción del párpado superior y, a veces, por la midriasis y, en general, por el aspecto brillante, febril, inquieto de la mirada, por la variabilidad del síntoma según el estado de ánimo del enfermo y por su desaparición, en fin, cuando la enfermedad se cura.

Al lado de este exoftalmos hipertiroideo, está el -- exoftalmos hipofisario, que acompaña a las fases avanzadas de algunos casos de síndrome de Basedow y que puede presentarse también en casos de tumor hipofisario sin síntomas tiroideos. Sus caracteres son, la gran intensidad de la propulsión ocular, la ausencia de retracción del párpado superior, la frecuencia de las paresias o parálisis de los músculos motores oculares, la ausencia de midriasis, el aspecto tranquilo de la mirada, sin el brillo febril de la variedad hipertiroidea, la frecuencia del edema conjuntival y el palpebral, a veces con hemorragias y ulceraciones corneales y, por último, el que estas manifestaciones se acentúan, lejos de curarse, después de la tiroidectomía, cuando los síntomas hipertiroideos se han amortiguado, y no desaparecen después de la muerte.

Sabemos bien, sigue Marañón, que el exoftalmos tiroideo se debe a una excitación del sistema vegetativo, principalmente del tramo simpático, por la secreción de tiroxina excesiva, o quizá por otra de las alteraciones humo-



rales que existen en el hipertiroidismo, mientras que el exoftalmos hipofisario se debe a una hipersecreción de la hormona tirotrópa de la prehipófisis, según demostraron - Loeb y Bassert (107) y han confirmado después otros muchos experimentadores, entre los que destaca Albert (107). Esta hormona tirotrópa, no actúa excitando funcionalmente los músculos extrínsecos o intrínsecos del ojo, como ocurre en el hipertiroideo, sino produciendo la infiltración edematosa de los tejidos adiposos y conjuntivos de detrás de la órbita, con ingurgitación de los vasos linfáticos. Se forma, pues, un auténtico mixedema orbitario, que empuja el globo ocular coadyuvando a la propulsión, el debilitamiento, la paresia de los músculos oculares, que sufren también de infiltración linfocitaria intensa, que puede acabar por destruirlos. Este mecanismo anatómico y no funcional del exoftalmos hipofisario, explica sus características y sus diferencias respecto del hipertiroideo. La realidad del origen hipofisario de esa variedad de exoftalmos que llama Mara<sup>ñ</sup>ón tranquila, parece hoy incuestionable.

Means apunta que los datos experimentales en que se funda esta concepción se podrían discutir, ya que han sido realizados en animales muy distintos al hombre, pero - estos escrúpulos se desvanecen por el hallazgo en la clínica humana de casos de exoftalmos con todas las características del hipofisario, aparecidos en enfermos con tumores pituitarios, probablemente adenomas cromofobos, sin el menor síntoma hipertiroideo (107). Casos de este tipo

---

(107) Loeb, L. y Bassert, R.P.: Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 1.930, 27, 490.

(107) Albert, H.: Endocrinology, 1.945, 37, 389.

(107) Means, S.H.L.: Lancet, 1.949, sep., 543.

fueron publicados por Mara<sup>~</sup>ñon y por Galvez (107). Quedan, dice Mara<sup>~</sup>ñon, sin embargo, muchos problemas por resolver. Circunscribiéndonos a la variedad hipofisaria, hay - dos puntos que excitan la curiosidad del clínico, y por su puesto del investigador; el primero es el de precisar si - la acción exoftálmica de los extractos prehipofisarios se debe a la misma hormona tirotropa u otra sustancia adjunta a la tirotropa, a la que se le ha llamado ya hormona exoftalmizante, y es curioso que el problema sigue en 1.978 - dentro de los límites de una razonable duda. Se basa esta en el hecho de que, por una parte, es cierto que cuando - se inyectan los extractos tirotrópicos, se produce a la - vez que el exoftalmos el hipertiroidismo, por sus modificaciones hiperfuncionales del parénquima tiroideo, con taquicardia, adelgazamiento, etc. Pero frente a este hecho, que habla a favor de la identidad de las dos acciones, hay otros que se ponen en contra; por ejemplo, la intensidad - del hipertiroidismo no es en modo alguno paralela al exoftalmos, es más, las exoftalmías más importantes, aparecen en enfermos con síndrome hipertiroideo discreto. Si en un animal se inyecta la hormona tirotropa, se produce en él - el síndrome hipertiroideo con exoftalmos, generalmente moderado, pero si se insiste en las inyecciones, el hipertiroidismo acaba por desaparecer, según todas las probabilidades por la formación de antihormonas específicas, más - con esta desaparición del hipertiroidismo coincide un recrudescimiento del exoftalmos, lo cual, constituye una razón todavía mayor a favor de tal falta de identidad.

Ya hemos dicho que el exoftalmos puede aparecer en enfermos con adenomas hipofisarios, sin la menor relación -

---

(107) Mara<sup>~</sup>ñon, G. y Galvez, F.: Bol. del Inst. de Patol.- Médica, 1.949, 4, 191.

hipertiroides y, finalmente, cuando en un basedowiano se extirpa el tiroides ampliamente y aparece la insuficiencia tiroidea post-operatoria, el exoftalmos no desaparece a la par, sino que a veces se acentúa y puede aparecer entonces, inclusive, sin haber existido antes. Todos estos datos, a reserva de las nuevas investigaciones experimentales y bioquímicas, dan al patólogo la impresión clara de que el hipertiroidismo y el exoftalmos pueden aparecer juntos, y de hecho así sucede en clínica muchas veces. Pero también pueden aparecer tan disociados, que obliga a admitir dos modalidades diferentes en la acción de la secreción hipofisaria, o si se quiere emplear el lenguaje clásico, seguramente incorrecto, es preciso admitir que la hormona tirotrópica es diferente de la hormona exoftalmizante, aun cuando estén muy relacionadas entre sí, no debiendo olvidar, que los extractos tirotrópicos que hoy conocemos, son impuros, dice Marañón en 1.950 (107), lo que hace razonable la hipótesis de su asociación con las tracciones exoftalmizantes.

El segundo aspecto del problema se refiere a la interacción entre la hormona tiroidea tiroxina y la hormona tirotrópica exoftalmizante de la hipófisis. Sabemos bien que esta hormona tirotrópica exoftalmizante, excita la secreción de la tiroxina y que cuando esta tiroxina alcanza un nivel alto en la sangre, equilibra a su vez la secreción de la hormona tirotrópica de la hipófisis (eje tiroides-hipófisis). La consecuencia de la extirpación del tiroides, supone anular el freno fisiológico de la hormona tirotrópica y esta, producida en exceso tras la tiroidectomía, origina el exoftalmos en toda su intensidad y sin hipertiroidismo, puesto que falta ya el tiroides, eslabón sobre el que dicha hormona actúa. Para que el esquema resultara completo, la ad-

ministración de tiroxina debería curar estos exoftalmos - consecutivos a la tiroidectomía, ya que aquella hormona, - la tiroxina, inhibiría a su vez la secreción; sin embargo, este resultado, que han confirmado alguna vez, por ejemplo, Means y algunos otros autores, es muy inconstante (107).

1) Trastornos vasomotores. - Los trastornos vasomotores son también una parte importante de la semiología de estos enfermos. En los hipertiroideos es típica la irritabilidad y la inestabilidad vasomotoras. Experimentan fácilmente - estos trastornos, tan ligados a la génesis de la emotividad exaltada que ya se ha comentado. En este grupo de síntomas, tiene especial valor el signo descrito por Marañoñ con el - nombre de mancha roja tiroidea, que es típico de los base - dowianos. En un gran número de estos enfermos, en efecto, la frotación ligera de la región tiroidea da lugar a una - reacción vasomotora intensa y persistente, caracterizada - por la formación de una mancha roja que permanece durante un tiempo variable en la cara anterior del cuello, precisa - mente en la zona de proyección tiroidea, dibujando a veces exactamente la forma de la glándula (24,30,31).

Marañoñ, Jimena y Garma, han demostrado la frecuencia de este síntoma, mucho mayor que la de otros síntomas de proyección periférica descritos por varios autores como, - por ejemplo, el signo de Lian, que consiste en una hiper - estesia de la piel que cubre el tiroides de los basedowia - nos, o el signo de Sarajeski, es decir, la hipersecreción de sudor provocada por la inyección de pilocarpina y li - mitada o muy aumentada, en relación con otros territorios cutáneos, en la piel de la región tiroidea (I).

---

(I) Marañoñ y col: Trabajos de la Clínica del Dr. Marañoñ. Hospital General de Madrid, vol. III. (1.927-28).

La semiología de las alteraciones termoregulares es también importante. El hipertiroideo propende a la hipertemia, su piel está habitualmente ardorosa, al tocarla o al darle la mano da frecuentemente la impresión de que está febril. Cualquier proceso infeccioso que se desarrolle en él, da lugar a reacciones térmicas muy acusadas. Inversamente, en el hipotiroideo los tegumentos están fríos y cuando adquiere una infección las reacciones febriles siempre son discretas (I).

Lucatello, citado por Mara<sup>ñ</sup>ón, sugiere que esta tendencia hipertérmica de los hipertiroideos es un fenómeno puramente periférico. La temperatura axilar, dice este autor, muestra en el basedowiano una elevación respecto a la temperatura rectal, mucho mayor que en los sujetos normales, a la inversa que los mixedematosos en los que la temperatura medida en la periferia, es mucho más baja, con respecto a la temperatura rectal. Este fenómeno ha sido llamado signo de Lucatello (I).

Las observaciones de Mara<sup>ñ</sup>ón con Bonilla (43), no confirman la interpretación de este autor italiano, pero es indudable que un gran número de hipertiroideos se quejan de sensibilidad excesiva a las temperaturas elevadas, se encuentran mucho mejor en invierno que en verano. Observados termométricamente, exhiben una febrícula vespertina habitual. En cambio, los hipotiroideos son sumamente sensibles al frío y resisten admirablemente el calor. La intensidad de las combustiones orgánicas en los basedowianos y escasez en los mixedematosos nos da la razón de este desigual comportamiento de su temperatura. Sin embargo, dice Mara<sup>ñ</sup>ón, por lo que hace a la febrícula y en general - a las hipertemias hipertiroideas, hay que tener en cuenta

que en muchas ocasiones no son la expresión pura del trastorno tiroideo, sino que revelan la presencia de focos infecciosos latentes, que merced a la irritabilidad neurovegetativa propia del hipertiroidismo, se acusan por trastornos térmicos que en un organismo normal no existirían o estarían muy atenuados (43,38,39).

m) Síntomas locales.— Localmente, el tiroides muestra alteraciones bien conocidas, que se pueden resumir del siguiente modo. Hay una atrofia tiroidea difícil de apreciar como no sea en niños de piel fina y exenta de grasas, que corresponde a los casos de insuficiencia tiroidea grave infantil. El aumento del volumen del tiroides, se manifiesta en muchas ocasiones por una especial forma ensanchada del cuello, a la que Marañón ha dado el nombre de cuello tiroideo (6),(I). Extendiendo fuertemente la cabeza hacia atrás, y haciendo el paciente un esfuerzo abdominal intenso, la glándula, leve pero totalmente aumentada, se hace aun más visible. Estas tiroidomegalias discretas no se pueden calificar, como ocurre comunmente, de bocio y son de presentación relativamente frecuente en muchas mujeres jóvenes durante la época puberal y post-puberal, - acentuándose por lo común en los días menstruales y a veces durante el embarazo. Es más frecuente en las muchachas con regla deficiente. En los hombres se presenta - también en esta misma edad, pero de un modo excepcional. Generalmente, esta ligera hipertrofia tiroidea se produce más a expensas de fenómenos congestivos hipertérmicos que por verdaderas hiperplasias del parénquima, y funcionalmente no dan lugar a alteraciones definidas, tal vez, a lo sumo, a leves apuntes de hipertiroidismo o de hipotiroidismo (I).

Distinto de esta hipertrofia difusa, ligera y fisiológica, es el aumento del tamaño del estruma, por estados degenerativos o neoformativos del parénquima. Hay que distinguir el bocio del hipertiroidismo primitivo, que generalmente afecta a la totalidad de la glándula y es blando, uniforme y discreto, de los bocios degenerativos esporádicos o endémicos, más voluminosos e irregulares, localizados por lo común en uno u otro lóbulo, generalmente en el derecho, y que dan a la palpación una impresión de franca anormalidad, adoptando caracteres de hiperplasia difusa, nodular o quística. Estos bocios pueden coincidir con un funcionamiento tiroideo perfecto, pero lo usual es que se acompañen de signos discretamente hipotiroideos. Pueden secundariamente sufrir transformación hipertiroidea, sobre todo por la acción de abusos terapéuticos yódicos, o por el climaterio, o sin causa comprobable dando lugar al bocio basedowificado o al adenoma tóxico.

Cuando se inflama el tiroides normal, tiroiditis, o el tiroides estrumoso, estrumitis, se aprecia localmente una gran dureza de caracter leñoso de la glándula, acompañada, si la infección es violenta, de los signos clásicos de la inflamación y posteriormente tal vez de fluctuación. La región está dolorida y hay una transmisión muy típica del dolor hacia el pabellón de la oreja. El cáncer acaece sobre bocios casi siempre, siendo muchas veces difícil de apreciar el tránsito del estruma benigno a la neoplasia maligna. Lo corriente es que el bocio crezca rápidamente, se endurezca y se haga sensible con la misma irradiación auricular del dolor notada en la estrumitis. Es realmente difícil diferenciar este estado neoplásico de la simple estrumitis, sobre todo de las que ocurren en mujeres bociosas durante el climaterio. La rapidez -

del crecimiento, la intensa leñosidad, la dureza del bocio, la aparición de ganglios, la persistencia progresiva de los síntomas y, por descontado, las manifestaciones generales, metástasis, inclinan al ánimo al sentido del cáncer (I, 45, 47).

Los signos, sin embargo, del bocio llamado retroesternal, son bien conocidos. Marañón, en el curso de una intervención breve en la Real Academia de Medicina y con un reflejo de los Anales de esta Corporación (37), describe por primera vez, de forma por supuesto humilde, lo que luego se conoció con el nombre de maniobra de Marañón, que es, - como se sabe, usada para el diagnóstico del bocio retroesternal. Consiste en la disminución del estrecho superior torácico, practicando una maniobra de elevación de los brazos y de extensión del cuello. Con ello, en los bocios retroesternales aumentan los síntomas de ingurgitación cervical de forma evidente, y a veces, inclusive, bocios no palpables en la región cervical se hacen palpables con relativa facilidad.

n) Las alteraciones hematológicas las divide Marañón - en alteraciones morfológicas, comportamiento de la glucemia, alteraciones del equilibrio ácido-básico y otras reacciones sanguíneas (I). Para las primeras, ya muchos autores (I) describieron como hallazgo típico del hipertiroidismo la anemia, generalmente ligera, y un cuadro leucocitario caracterizado por leucopenia y mononucleosis. Marañón, ya tiempo atrás (B), (9), expuso su opinión de que -

---

(I) Kocher, Pittaluga, Mas Magro, Lawrence y Rowe, cit. - por Marañón, G.- Manual de Enfermedades del tiroides. Barcelona, 1.929, pág. 58.



este hallazgo no se relacionaba directamente con la tireo toxicosis, sino con el estado constitucional asténico y - linfático (2) que sirve de fondo patogénico a la mayor par te de los casos de esta enfermedad. Por ello, se presenta también en el estado tiroideo opuesto, el mixedema, y asi- mismo, en otras enfermedades endocrinas. En la actualidad, todos los autores admiten este punto de vista de Marañón, e incluso los hematólogos como Pittaluga, Mas Magró, etc., quitan al hallazgo de la mononucleosis todo valor diagnós- tico.

La eosinofilia señalada por Falta (I) en el síndrome de Basedow, no siempre existe según Marañón, y en todo ca so se presenta dentro de límites discretos y se puede asi milar a la eosinofilia que aparece en los estados de neu- rosis vegetativa. Respecto a la anemia, es desde luego ra ra en el hipertiroidismo; sólo se observa en casos muy - avanzados con caquexia secundaria. En los estados hipoti- roideos, por el contrario, se observan anemias frecuentes y a veces intensas, sobre todo en los niños. En éstos, - puede hablarse de una forma anémica de la insuficiencia - tiroidea. En algunos niños este defecto incretor puede - producir estados hemodistróficos, hemorragíparos que, na- turalmente, dan lugar a su vez a anemias intensas, que - han sido estudiadas con Bonilla (I). Pero además, el mi xedema puede directamente producir anemia auténtica, que se mejora específicamente por la opoterapia tiroidea. Con- trasta esta anemia hipotiroidea con los síndromes polici- témicos que presentan ciertos adultos hipotiroideos obesos.

---

(I) Falta: Die Erkrankungen der Blutdrüsen (2 Anf), Wien 1.928.

(I) Marañón y Bonilla: "Vida nueva" (Habana) 1.927.

ñ) Glucemia.— Ya hemos hablado de la relativa frecuencia con que se encuentra aumentada la glucemia o se producen curvas de hiperglucemia provocadas en el hipertiroidismo, contrastando con el lento metabolismo hidrocarbonado de los hipotiroideos.

De acuerdo con Walinski (I), han encontrado Morros y Marañón juntos (68), un frecuente trastorno del equilibrio ácido-básico en los estados hipertiroideos, en el sentido de la acidosis, medida por la investigación de la reserva alcalina. En general, esta tendencia acidótica es paralela a la gravedad del síndrome clínico y a la alteración del metabolismo basal.

o) Pruebas diagnósticas.— Citaremos, dentro de las reacciones sanguíneas que han sido estudiadas en los estados tiroideos y aplicadas a su diagnóstico habiendo sido abandonadas prácticamente en la actualidad, la llamada reacción de Abderhalden y la reacción de Kottman, basadas en la desviación del complemento con antígenos de tiroides. Las alteraciones que se observan en estas reacciones, son debidas a un fenómeno físico-químico, la distinta dispersión de las miscelas coloidales según el estado funcional del tiroides, pero Marañón insiste en el puro valor teórico en estos ensayos y que no tienen ningún interés clínico (I).

Otras investigaciones de laboratorio y pruebas biológicas.— Las más importantes han sido ya descritas, volverán a ser enumeradas, indicando otras de interés informa

---

(I) Cit. por Marañón, G.— Manual de enfermedades del Tiroides. Barcelona, 1.929, pág. 59.

tivo. Marañón cita el metabolismo basal, el metabolismo basal reactivado añadiendo corta dosis de tiroidina, la hiperglucemia, etc., la prueba de Rudinger y la de Slosse, etc., a las que no da una gran importancia (I).

Tampoco concede ninguna a la prueba de Goetsch, secundaria a la inyección intramuscular de medio miligramo de adrenalina, que no da lugar en los sujetos normales más que a leves trastornos del pulso, tensión arterial, etc. Siendo esta reacción en los hipotiroideos nula, sin embargo en los hipertiroideos, cuyo sistema simpático está hipersensibilizado por su tirocoxiosis, esta misma dosis produce palpitaciones, palidez, midriasis, poliuria, taquicardia y aumento de la tensión arterial.

Lucien y Parisot (I) hacen absorber al enfermo una cierta cantidad de glucosa, y si la reacción es positiva (hipertiroidismo), aparece también glucosuria. La llamada prueba de Bram (I), se funda en la resistencia a la quinina que confiere el hipertiroidismo. El enfermo problema toma durante cuatro días 4 sellos diarios de 0,65 gr. de bromhidrato de quinina, uno cada 3 horas. Si es normal o afecto de otros procesos, los signos de intolerancia basados en trastornos gastrointestinales aparecerán por lo común al segundo o tercer sello. En cambio, si es hipertiroideo, la intolerancia no aparece hasta dosis extremas, o bien no aparece durante toda la prueba. La crítica de la prueba de Bram que hace Marañón, es la siguiente; se funda en un hecho cierto y de impor

---

(I) Lucien, Parisot et Richard: *Trité d'Endocrinologie*, París, 1.925.

(I) Bram: *Exophthalmia Goiter and its nonsurgical treatment*. St. Louis, 1.920.

tancia biológica extraordinaria, por otra parte no limitado a la quinina, sino también aplicable a medicamentos diversos, como veremos más adelante. Sin embargo, en la práctica es excepcional que el diagnóstico dé un determinado caso de hipertiroidismo pueda depender de esta prueba. El examen clínico detenido, y otros ensayos más rápidos y exactos, sobre todo la determinación del metabolismo basal, resuelven antes el problema.

Cita a continuación Marañón la prueba de Escudero, que se funda en la aparición de síntomas clínicos de hipertiroidismo, temblor, taquicardia, etc., y en la de la acción del metabolismo después de una leve cura con tiroidina, - que en los organismos no hipertiroideos no produce síntomas. La crítica que hace D. Gregorio Marañón de esto, es que es una prueba específica, pero también muy larga de ejecutar. Su principal causa de error es el distinto valor posológico de los preparados tiroideos de la época, que Escudero elude empleando un mismo preparado. Sería más exacta esta prueba, sustituyendo el estímulo de la tiroidina por la inyección de tiroidina. Luego, la prueba de Perisot, en la cual el enfermo recibe una inyección intramuscular del 1 gr. de extracto fresco de tiroides desalbuminado, que produce una disminución del número de pulsaciones, caída la tensión arterial máxima y acentuación del reflejo óculo-cardíaco (I), (22).

En el hipotiroideo, por el contrario, hay un ligero aumento de pulsación, ligera hipertensión y tendencia a la inversión del reflejo óculo-cardíaco (22).

La inyección del extracto de hipófisis del lóbulo posterior, produce en el sujeto normal ligera aceleración

del pulso y una pequeña hipotensión arterial; en el hipertiroideo, en cambio, los resultados son el enlentecimiento del pulso y depresión precoz de la tensión arterial - (Claude, Baudoin y Porak). Marañón dice que sus observaciones no permiten afirmar la falta de valor de esta prueba. Por último, considera importante el que los organismos hipertiroideos toleran peor que los normales la privación del oxígeno, y cita el caso de un cretino que en un puerto de Asturias era famoso por su aptitud para bucear y por su resistencia para permanecer durante muchos minutos sumergido; sin duda puede acogerse a esta explicación(I).

### 3.- Clínica:

a) Hipertiroidismo. - Tratemus ahora del concepto que en aquella época tenía Marañón sobre los síndromes hipertiroideos. El concepto y patogenia del hipertiroidismo, primero descritos por Parry en 1.786 y por Flajani en 1.880, echaron de ver la relación de ciertos estados, hasta entonces considerados como cardíacos, con el bocio. Pero se debe sobre todo a Graves, en 1.835, y sobre todo a Basedow, en torno a 1.840, las descripciones primeras de esta enfermedad, que según los países se designan con el nombre de los autores expresados, enfermedad de Parry, enfermedad de Graves, enfermedad o síndrome de Flajani o enfermedad de Basedow.

El nombre de bocio exoftálmico, es el que ha tenido más fortuna pero como dice muy bien Marañón (19,52,66, - 69,84,90,101), (I.J.K.L.), no es exacto, puesto que ni el

bocio ni el exoftalmos son elementos constantes en el síndrome. La denominación más apropiada es la de hipertiroiidismo, nombre no de enfermedad, sino de síndrome, que expresa la patogenia del mal y que abarca todas sus variedades.

Sólo como recuerdo merecen citarse las opiniones de - los autores para los que la causa originaria de este proceso residiría en el sistema nervioso central, así como - las de los que lo consideran como una neurosis, teoría - que por haberla sostenido Charcot, estuvo muy en boga. En la actualidad nadie pone en duda la patogenia tiroidea de la enfermedad; recientemente, sin embargo, se insiste en que, por lo menos en ciertos casos, el síndrome de Basedow, en lo que tiene de síndrome hipervegetativo, podría ser - debido a una localización central, por ejemplo a una encefalitis (I).

Moebius fue el primero en afirmar y documentar que el trastorno tiroideo que origina el síndrome basedowiano es un hipertiroidismo (I), es decir, una suerte de intoxicación producida por el exceso de secreción tiroidea. Esta teoría ha sido admitida por casi todos los autores; sin - embargo, recientemente otros niegan que se trata de una - hiperfunción, sino más bien de un trastorno cualitativo - de la función tiroidea, esto es, de un distiroidismo (I). Marañón no entra en demasiados detalles en estas discusion

---

(I) Lafora: ¿Existe un síndrome basedowiano de origen neurógeno central?. Libro homenaje, Madrid, 1.929.

(I) Moebius: Die Basedowische Krankheit, Wien., 1.906.

(I) Klose, Pende, Marimon, Lucien., cit. por Marañón, G.- Manual de enfermedades del tiroides. Barcelona, 1.929, - pág. 65.

nes, porque son meras hipótesis que no interesan a prácticos. Sin embargo, es preciso dejar bien sentado su punto de vista.

A juicio de Mara<sup>~</sup>ñon, aunque no se pueda negar la posibilidad de que la secreción tiroidea esté más o menos - afectada cualitativamente, por lo menos en ciertas formas clínicas de la enfermedad, es sin embargo indudable, en el estado actual de la ciencia, que el eje patogénico del bocio exoftálmico es fundamentalmente una hipersecreción tiroidea, un hipertiroidismo. Para Mara<sup>~</sup>ñon, el hipertiroidismo es, pues, indudable, sin que como ya ha dicho, pueda excluir la posibilidad de que la secreción esté alterada. Pero esto, sólo nos explica las formas clínicas que se observan dentro del síndrome de Basedow (I.J.K.L.).

Mara<sup>~</sup>ñon considera necesario admitir para la comprensión total del problema otros elementos patogénicos secundarios. La secreción tiroidea elaborada en exceso, de una parte, ejerce una acción muy intensa sobre el sistema nervioso de la vida vegetativa, y casi siempre otras glándulas de secreción interna intervienen, además del tiroides, en la producción de los síntomas basedowianos.

Existe también una marcada influencia del estado constitucional anterior, para él muy importante, y que es evidente en un gran número de casos de hipertiroidismo, sobre todo en los que clínicamente corresponden al Basedow clásico, que habitualmente recaen en sujetos afectados de un estado constitucional definido, que se caracteriza, - por un lado, por las manifestaciones del llamado estado t<sup>~</sup>mico linfático, y por el otro, manifestaciones del llamado estatus asténico.

Para Marañón, por fin, la hiperplasia del timo, la aplasia suprarrenal, la irritabilidad inmoderada del sistema nervioso de la vida vegetativa que se han considerado anteriormente, forman parte y son elementos del citado estado constitucional (69).

Los síntomas oculares son un accidente casual, así como los otros síntomas citados, que están íntimamente ligados al estado de predisposición constitucional. Termina - resumiendo Marañón, que el elemento que creemos constante y fundamental en la patogenia del proceso que se estudia - es el hipertiroidismo, no negando, aunque no esté demostrado, que puede haber un vicio cualitativo de la secreción, pero viciada o normal, lo esencial es que está aumentada. Según que esta hiperfunción tiroidea recaiga en sujetos - con una predisposición linfática o asténica o en sujetos constitucionalmente normales, según el tipo de reacciones del sistema nervioso vegetativo, o que otras glándulas endocrinas colaboren en la perturbación del tiroides, así - es el tipo clínico que la enfermedad adopta (69).

a.1. Etiología. - El estudio de la enfermedad en España, según la experiencia de Marañón, permite asegurar que se trata de una afección muy frecuente, sobre todo en el Sur. Este mismo hecho ha sido observado por Pende en Italia (1). Sobre los factores etiológicos de la enfermedad, opina Marañón que la edad más propicia para su desarrollo es la de la actividad sexual, especialmente desde los 20 - a los 30 años, y más tarde en los días que rodean a la menopausia. El sexo femenino da un contingente de casos - bastante mayor que el masculino, un hombre por cada 5 mu

---

(1) Pende: Endocrinologia, Milán (3<sup>a</sup> edición), 1.922.



jeros, según Sattler; según la experiencia de Mara<sup>ñ</sup>on, un hombre por cada 7 mujeres. La disposición individual es importante hecho que ya ha sido comentado por Mara<sup>ñ</sup>on (69). La herencia endocrina, ya directa o indirectamente, es observada muchas veces. Lo que es llamado por Mara<sup>ñ</sup>on herencia nerviosa, también figura como causa frecuente. Como causas ocasionales, cita Mara<sup>ñ</sup>on las infecciones, destacando entre ellas también el reumatismo poliarticular, la gripe (41,34), la tuberculosis (86,105,88), (48), (78), (66), (111), causa frecuente, y las infecciones focales latentes no tuberculosas y concluye Mara<sup>ñ</sup>on diciendo que en todo hipertiroidismo resistente a los tratamientos, debe buscarse el foco infeccioso oculto que quizá lo mantiene. Esta sospecha es especialmente lógica, cuando el cuadro hipertiroideo se acompaña, como ocurre tantas veces, de febrícula (73,75). Los estados emotivos, impresiones súbitas o terroríficas, las impresiones lentas o deprimentes, son en gran número de ocasiones el motivo ocasional para que estalle un hipertiroidismo en sujetos predispuestos - (25,26). Influencias sexuales como la pubertad, embarazo, (100), (63), los abusos sexuales, y sobre todo la menopausia, son factores etiológicos también muy importantes. El hipertiroidismo climatérico es uno de los más frecuentes, como acabamos de decir, al menos entre nosotros (87).

Los abusos terapéuticos con la opoterapia tiroidea y con el yodo, antes mencionados, pueden dar lugar a hipertiroidismos pasajeros, o graves e inclusive prolongados (15,61).

a.2. Anatomía patológica. - La anatomía patológica de la enfermedad muestra el tiroides más o menos aumentado - de tamaño, a veces muy poco o nada. Al descubrir la glándula

dula en la operación, suele aparecer una superficie surcada por gran número de vasos ingurgitados. Al microscopio, se observan alteraciones tan típicas, que según Roussy y otros autores, el examen histológico permite diagnosticar con seguridad el hipertiroidismo; pero en este caso concreto, Marañón no aporta ninguna idea absolutamente original de experiencia propia, describiendo en casi todos sus trabajos la anatomía patológica de todos ya conocida para esta época, en la que destacan los trabajos de Kocher, - Roussy, Pettavel, de nuestro compatriota Achúcarro y de otra larga lista de autores (I).

a.3. Clínica.- En cuanto a la clínica de la enfermedad hipertiroidica, dice Marañón (I.J.K.L.M.P, 9,10,12,13,14,- 16,19,21,22,30,31,38,46,52,64,67,102,72,76,81,84,107,108, 120,133), que se consideraban como clásicos los siguientes síntomas: bocio, exoftalmos, taquicardia y temblor. Esta breve descripción, afirma, sirve bien para recordar en todo momento el síndrome, pero hoy no podemos atenernos a ella estrictamente, pues el bocio y el exoftalmos faltan en casos, el temblor en algunos y la misma taquicardia puede, aunque raramente, ser negativa. En cambio, podemos incluir entre los signos fundamentales, aunque nunca constantes en absoluto, el hipermetabolismo, el adelgazamiento, la retracción del párpado superior y la inestabilidad motora, afectiva y psíquica. De todos ellos, los más constantes son la taquicardia y el hipermetabolismo.

---

(I) Kocher Th: Morbus Basedowii (Spez. Pathol.und Therap.), Berlín, 1.919. Roussy et Clunet: Ann. de Medicine, 1.914. Achúcarro y Pettavel, cit. por Marañón, G.- Manual de enfermedades del Tiroides. Barcelona, 1.929, pag. 73.

Describe Marañón la enfermedad de Basedow, agrupándola en síntomas propios del tiroides, en los que dice que el aumento del tamaño de la glándula es frecuente y que en muchos de los casos sin bocio, existe sin embargo una forma especial de cuello, antes descrita, más abultada que de ordinario y más visible cuando el sujeto inclina la cabeza hacia atrás, lo que llama Marañón cuello tiroideo (6). En general, se trata en estos casos de un bocio difuso, blando, bilateral, poco intenso, variable de unos días a otros, en los casos en que el bocio existe. En otros, el bocio puede desarrollarse hacia el tórax, siendo entonces menos accesible a la palpación y dando los signos de bocio retroesternal, hecho que es muy poco frecuente en los bocios hipertiroideos, como hemos comprobado más tarde. Debido a la gran vascularización del bocio, se perciben en ocasiones movimientos pulsátiles del mismo, soplos y sensación de estremecimiento a la palpación. Entre los síntomas cardiovasculares, la taquicardia es casi absolutamente constante. Su intensidad es variable, desde 90 a 120, 150 o más pulsaciones. Es además pulso vivo, febril y muy inestable. Las palpitaciones se observan con frecuencia acompañadas a veces de dolor y de opresión cardíaca; en los casos graves puede haber arritmias extrasistólicas, raras según Crespo Alvarez (I). Se pueden presentar fibrilación auricular, taquicardia paroxística y dolores precordiales, y si su evolución es funesta, hay que pensar en una lesión preexistente cardíaca. Puede a veces percibirse un soplo sistólico u otros ruidos anormales, susceptibles de desaparecer al mejorar la enfermedad. Marañón ha observado que estos ruidos desaparecen a veces durante los accesos de taquicardia.

---

(I) Crespo Alvarez.- Las alteraciones del ritmo cardíaco en los hipertiroideos. (Libro homenaje), Madrid, 1.929.

La curva electrocardiográfica de los hipertiroideos da una imagen típica, que ya ha sido citada repetidas veces. Las arterias del cuello laten fuertemente, recordando los enfermos aórticos. La tensión arterial, para Mara<sup>~</sup>ñon, de acuerdo con su experiencia, es normal si se trata de formas puras de hipertiroidismo (55). Es interesante hacer notar un hecho no citado por la mayor parte de los autores, y que seg<sup>~</sup>un Mara<sup>~</sup>ñon es frecuente, y es que, a veces, al principio de una descompensación circulatoria, en sujetos portadores de lesiones cardíacas, se observan síntomas claros de hipertiroidismo.

Los síntomas respiratorios son descritos por Mara<sup>~</sup>ñon de forma escueta, no dándoles una gran trascendencia. Habla si acaso de una polipnea en relación con la acidosis, de una tos seca de origen irritativo y cita la posibilidad de una broncorrea. A veces hay respiración difícil con un signo del suspiro, que seg<sup>~</sup>un Mara<sup>~</sup>ñon puede ser debido a un broncoespasmo, y en ciertos casos cita verdaderos ataques de asma.

Refiriéndose a los síntomas oculares (52,107), el exoftalmos, dice, es relativamente inconstante, siendo mucho más numerosos los casos de hipertiroidismo sin exoftalmos que con él. Para Mara<sup>~</sup>ñon, las estadísticas de los autores dan un exagerado (70 o 80%). Lo explica diciendo que se debe al error de no diagnosticar muchas formas de hipertiroidismo, hasta ahora poco conocidas, en las que no existe este síntoma. Mucho más constante es la apertura anormal de la hendidura palpebral, debido a la hipertonia del músculo tarsal superior, y sobre todo la fijeza e insistencia de la mirada, que recuerda mucho a la del que sufre

terror. En algunos casos no hay nada de ésto y aun existe un verdadero exoftalmos. En los casos en que hay unilateralidad, Mara<sup>ñ</sup>ón, como ya hemos indicado anteriormente, - opina que esto es debido a la existencia de una miopía - del mismo lado. Se describen en esta época numerosos signos que más tarde han perdido importancia en la valoración de esta enfermedad, como los de Moebius, o Stellwag o - Graefe, etc. En ciertos casos afirma que hay hipersecresión lagrimal.

Entre los síntomas nerviosos, para Mara<sup>ñ</sup>ón el más común es el temblor de las extremidades, que falta de forma excepcional. A veces existe un verdadero temblor latente, que sólo aparece al cabo de algunos momentos de extender el brazo o cuando el enfermo está muy emocionado. Otro - tanto ocurre con el temblor de los párpados; muchas veces el enfermo se presenta dominado por una inquietud motora extraordinaria, que le impide estar quieto un momento, sin toma muy típico. Cita como menos frecuentes el temblor - generalizado, los movimientos coreiformes o ataxiformes, las paraparesias, las hemiplejias, la hemicránea, la cefálea, etc.

Kocher y otros llaman la atención sobre los dolores neuralgiformes en diferentes sitios del cuerpo, opinando Mara<sup>ñ</sup>ón que todos estos síntomas dependen de alteraciones nerviosas concomitantes, y no del hipertiroidismo puro. - El insomio es frecuente, y a veces se presenta precozmente y domina el cuadro clínico, según Mara<sup>ñ</sup>ón y Lafora.

Entre los síntomas psíquicos preponderan en estos enfermos la viveza e inestabilidad mental, lo que Pende ha denominado taquipsiquia. En las estadísticas antiguas,

dice Marañón (I), dominadas por el error de diagnosticar sólo casos muy intensos, pueden presentarse delirio, con fusión, melancolía, y sobre todo la locura maniaco depre siva. Marañón dice que en estos casos, más que síntomas hipertiroideos, son constituciones psicopáticas latentes que el hipertiroidismo pone de manifiesto.

El trastorno del metabolismo que más importancia tiene en esta enfermedad para Marañón, es su incremento, típico del hipertiroidismo, y que se traduce por el enflaquecimiento. Según su experiencia, es característico el aspec to fisiológico del adelgazamiento hipertiroideo, ya antes descrito (69)(54)(10). Ciertos hipertiroideos, empero, - muestran apariencia caquéctica (84). Prácticamente, cuando un sujeto enflaquece sin motivo aparente, una de las - causas que deben buscarse siempre es el hipertiroidismo. Marañón, en unión de Blanco Soler, demostró en un grán nú mero de casos la existencia de una lipodistrofia en enfer mos hipertiroideos más o menos atenuados. Adopta entonces en las mujeres el aspecto de la llamada lipodistrofia ce falotorácica de Barraquer-Simons (46)(I).

Respecto al problema de la glucosuria, ya citado aquí repetidas ocasiones, Marañón afirma que es mucho más frecuente la provocada que la espontánea. La manifestación más interesante es el aumento total del metabolismo, que para Marañón es pieza fundamental en el diagnóstico (20, 21, 68, 94, 96, 76).

---

(I) Marañón, G.- M. de enfermedades del Tiroides.  
Barcelona, 1929.

(I) Marañón y Blanco Soler: Endocrinology, Los Angeles,  
1926.

Los hipertiroidismos de mediana intensidad dan cifras entre +25% y + 55%, y en los casos intensos el metabolismo supera +80% y + 100% o más todavía. Sin embargo, la impresión que se deduce de los trabajos de Marañón y Jimena (27,54)(I), es que el hipermetabolismo es un síntoma - que se comporta en cierto modo de forma autónoma, anticipándose a los otros con la intensidad de éstos.

Los síntomas del aparato digestivo más valorados por Marañón, son las diarreas, que adoptan el carácter de hiperquinéticas y pueden ser muy rebeldes. A veces no son puramente funcionales, sino que intervienen factores que alteran la mucosa. En algunos casos son grasientas, como las de ciertas pancreopatías. Se afirma que estos enfermos son generalmente hipoclorhídricos, pero Marañón dice que sólo es cierto en los casos muy graves ya anotados. Por el contrario, bastante basedowianos, sobre todo los del tipo muy vagotónico, notan hiperacidez ligera y a veces intensa acidez con paroxismo doloroso (16). Hernando (I) concluye que el hipo y la hiperacidez dependen de la intensidad del hipertiroidismo. Casi todos los autores - citan la aparición de ictericia, en el mal de Basedow, pero según afirma Marañón, la ictericia se presenta en el curso de casos no muy importantes de Basedow y no reviste - una gravedad especial(72).

- 
- (I) Marañón, G. y Col. Trabajos de la Clínica del Dr. Marañón. Hospital General de Madrid. Vol. III (1927-28)
- (I) Hernando. Alteraciones de la Secreción del jugo gástrico en los enfermos hipertiroideos. Libro Homenaje, Madrid, 1929.

Marañón, en una publicación aparecida en 1930 (64), describe la frecuencia de los vómitos y el hipo en el hipertiroidismo, diciendo que los libros citan someramente el síntoma vómito en la enfermedad de Basedow; ninguno hace referencia, no obstante, a otro síntoma a su juicio muy interesante, que es el hipo. Los estudia juntos, por la relación que cree les liga patogénicamente. Sattler cita la presencia de vómitos en un 15% de los casos de hipertiroidismo, los demás autores repiten esta cifra exactamente, con ligeras variantes.

Según nuestra experiencia dice nuestro autor, los vómitos en el hipertiroidismo son de dos categorías, unas veces son sintomáticos de perturbaciones digestivas que acompañan a esta enfermedad, como la frecuente hiperclorhidria o el fenómeno contrario, ha hipoclorhidria, o debidos a trastornos hepáticos, y otras veces se pueden calificar de esenciales, esto es, parecen directamente ligados a la perturbación tiroidea. En el primer caso su sintomatología es la habitual de los procesos digestivos que la determinan, En el segundo, tiene la característica de aparecer como crisis paroxísticas sin acompañamiento de otros trastornos de la digestión. El hipo, que no es citado por ninguno de los tratadistas clásicos del hipertiroidismo, es sin embargo un síntoma frecuente para Mara<sup>ñ</sup>ón. Hay que tener en cuenta que la mayoría de los enfermos consideran este síntoma como una manifestación vana; por lo tanto, para darse cuenta de su frecuencia hay que preguntar por él expresamente. Termina concluyendo que para él, ambos síntomas, vómitos e hipo, con carácter esencial, son fenómenos muy probablemente ligados a un mecanismo de acidosis hipertiroidea(67).



En numerosas ocasiones ha insistido Marañón sobre la frecuencia y la importancia con que se presentan síndromes abdominales agudos en el curso de las endocrinopatías (102)(I). Estos síndromes adoptan, ya la forma dolorosa simulando un proceso apendicular, o la litiasis vesicular, o el dolor de la úlcera gástrica, o bién una forma paralitica, que simula y realiza un síndrome obstructivo. En algunas ocasiones estos síndromes han conducido a los enfermos a la mesa de operaciones. Se presentan en diversas endocrinopatías, y desde luego en la diabetes, en la proximidades del coma. Es este un accidente clásico, lo mismo que en la insuficiencia prehipofisaria y en la insuficiencia suprarenal y menos veces en el estado de tetania latente. En las aportaciones de Marañón a este tema, no ha citado hasta ahora otra endocrinopatía muy frecuente, que es el hipertiroidismo, pero recientemente, dice Marañón - al publicarse un libro de Mc. Ewan, en el que se citan estos mismos síndromes dolorosos del hipertiroidismo (102), he vuelto a consultar mis historias clínicas y a prestar atención a este respecto a mis pacientes de hipertiroidismo, confirmando que, en efecto, en esta enfermedad aparecen también los expresados síndromes dolorosos. Sobre la frecuencia del síndrome doloroso abdominal del hipertiroidismo, da idea esta sencilla estadística recogida por Marañón sobre un dato que tiene valor indudable en las historias, la existencia de cicatrices quirúrgicas abdominales. Hemos recogido al azar, dice, cien historias clínicas de hipertiroides, encontrando en el 19% la existen-

---

(I) Marañón, y Ortiz de la Torre.- Acad. Med. Quirurg. de Madrid, 1.914.

(102) Cit. Marañón, G. y Richet, Ch: Síndromes agudos en el curso de las afecciones hipofisarias; en Estudios de Fisiopatología Hipofisaria. Buenos Aires. Edit. Sud-Americana (1.940). Cit. Mc. Ewan (P): The Clinical picture of. thyrotoxicosis. Oliver. Edimburgo, 1.948,

cia de cicatrices en fosa ilíaca derecha, o en la región vesicular, o en la línea media, mientras que en 100 historias clínicas de enfermos diversos, no hipertiroideos ni del aparato digestivo, el número de casos con cicatriz era solamente de 7 (102).

Sobre la patogenia de este dolor no hay una serie de conclusiones claras; quiero añadir aquí, como un hecho anecdótico, que la primera publicación del autor de esta tesis, hecha precisamente en el Instituto de Patología Médica de D. Gregorio Marañón, se trataba de un caso de abdomen agudo endocrino de origen hipertiroideo.

La piel se nota lisa y húmeda, y su conductibilidad eléctrica está aumentada lo mismo que la secreción del sudor. Existe una gran inestabilidad vasomotora. Mara<sup>ñ</sup>ón ha observado un hecho curioso, y es que la irritabilidad vasomotora es muy pronundada en la piel del cuello, precisamente sobre el tiroides, y que una leve fricción de esta piel determina un enrojecimiento persistente de la región, sobre todo del lado de cuyo lóbulo tiroideo es té más hipertrofiado; es el llamado signo de la mancha ro ja de Mara<sup>ñ</sup>ón, antes citado. Este síntoma, sobre el que hay una copiosa literatura (30,31) (24), puede equipararse al signo de Lian, que consiste en una hiperestesia de la piel que cubre el bocio, o al signo de Sarejski o se creción de sudor localizada en esta región al inyectar pilocarpina. Pueden reunirse los tres bajo el nombre de signos de proyección visceral del tiroides (40,42), el más frecuente es el descrito por Mara<sup>ñ</sup>ón. Ligado con to do esto, está la sensación de calor permanente de que se quejan muchos basedowianos; nunca tienen frío, duermen apenas sin ropa. Una de nuestras enfermas, dice Mara<sup>ñ</sup>ón,

tenía que meter durante las noches las manos en agua fría.

Ciertos enfermos de Basedow presentan pigmentaciones anormales en diferentes regiones del cuerpo (I.J.K.L.); se describen pigmentaciones oscuras en los ojos y sobre todo con relativa frecuencia, Mara<sup>ñ</sup>on describe 15 casos, hay vitíligo. Es muy frecuente, según mi experiencia, dice Mara<sup>ñ</sup>on, la canicie precoz, cuya patogenia ha sido ya anotada anteriormente. En las familia con canicie precoz hereditaria se dan frecuentes casos de hipertiroidismo. A veces hay hipertrichosis, el pelo crece mucho, sobre todo en los paroxismos de la enfermedad. En otros hay caída de pelo. La mayoría de estos enfermos presentan además trastornos sexuales. En el hombre hay un aumento de la libido y en los períodos avanzados, impotencia. En la mujer, trastornos de la menstruación, sobre todo dismenorrea o amenorrea; alguna vez, al principio de la enfermedad, metrorragia, y según Mara<sup>ñ</sup>on es muy común que las mujeres hipertiroideas no graves estén dotadas de una gran energía amorosa y sean extraordinariamente fecundas (I.J.K.L.) (69).

En cuanto a la relación de hipertiroidismo y embarazo, Mara<sup>ñ</sup>on concuerda con la opinión de Bauer (I), de que es frecuente que las mujeres hipertiroideas se mejoren durante el embarazo, sobre todo durante los primeros meses, pero a la larga, la repetición del estado gravídico perjudica la marcha de la enfermedad. La lactancia perjudica al hipertiroidismo (63,92,100). Los excesos sexuales en el hombre y en la mujer, actúan desfavorablemente sobre los síntomas basedowianos, según se ha podido comprobar en muchas ocasiones.

---

(I) Cit. Bauer, J.- Innere Sekretion, Berlín, 1.927 (Edición Española, 1.929).

En la sangre, en los casos avanzados hay disminución de la hemoglobina y anemia moderada de presentación precoz. En cuanto a los glóbulos blancos, puede haber una leucopenia y hay una mononucleosis absoluta y relativa. De 674 casos revisados por Mara<sup>ñ</sup>on, se puede afirmar la gran constancia de la mononucleosis; en cambio, seg<sup>u</sup>n su experiencia, la leucopenia se presenta con mucha inconstancia. Tambi<sup>é</sup>n ha visto presentarse raramente la eosinofilia que describen algunos. En general se acepta la posible existencia de alteraciones en la coagulaci<sup>o</sup>n de la sangre, lo cual tiene un marcado inter<sup>é</sup>s quir<sup>u</sup>rgico(B).

En el hipertiroidismo, la calcemia es pr<sup>a</sup>cticamente normal (I). El equilibrio ~~ácido~~-b<sup>a</sup>sico est<sup>a</sup> alterado - en el sentido de un aumento de la acidosis, y a Mara<sup>ñ</sup>on (I) le parece un hallazgo tan constante, que quiz<sup>a</sup> pueda tener un valor diagn<sup>o</sup>stico. Su importancia estriba, seg<sup>u</sup>n Mara<sup>ñ</sup>on, en los hechos siguientes:

1<sup>o</sup>) Puede contribuir a explicar ciertos fen<sup>o</sup>menos cl<sup>i</sup>nicos del hipertiroidismo grave, tales como la polipnea, la arritmia respiratoria, el hipo, las n<sup>a</sup>useas y el malestar general invencible que presentan algunos de estos pacientes.

2<sup>o</sup>) Pueden explicarnos tambi<sup>é</sup>n en parte algunos de los graves accidentes post-operatorios de los basedowianos, atribuidos hasta ahora a patogenias diversas no enteramente claras.

---

(I) Cit. Morros: Arch. esp. de Endocrinolog<sup>í</sup>a y Nutrici<sup>o</sup>n, 1.927.

(I) Cit: Mara<sup>ñ</sup>on y Col: Trabajos de la Cl<sup>i</sup>nica del Dr. Mara<sup>ñ</sup>on. Hospital General de Madrid. Vol. III (1.927).

3<sup>o</sup>) Explica, según Mara<sup>ñ</sup>on, el buen efecto que ejerce la insulina a dosis suficientes, precisamente en estos graves y agudos de Basedow.

Según Jedlicke, en el hipertiroidismo hay hipercolesterinemia, hallazgo que no fue confirmado por otros autores y que por el contrario, es en el mixedema donde la encuentran aumentada. Según la experiencia de Mara<sup>ñ</sup>on, el hipertiroidismo puro no tiene influencia sobre la colesterina circulante. Las variaciones que a veces se observan, dependen de otras circunstancias concomitantes con el trastorno tiroideo, como la edad, estado del higado, de las suprarrenales, etc. (I).

En cuanto a las formas clínicas, de las que nos vamos a ocupar en extenso, sí podemos decir que Mara<sup>ñ</sup>on tiene un criterio definido; las reduce en aquella época a las tres siguientes: hipertiroidismo constitucional, hipertiroidismo adquirido y bocio hipertiroidizado. Como variedades de este último, se describen el bocio cardíaco y el Basedow yódico (69), (I.J.K.).

Dice Mara<sup>ñ</sup>on que el diagnóstico del hipertiroidismo se puede establecer fundándose en datos clínicos y en datos de laboratorio. Los datos clínicos son los ya expuestos: bocio, exoftalmos, retracción del elevador del párpado, temblor, taquicardia, adelgazamiento, generalmente de tipo fisiológico, inestabilidad vasomotora, inestabilidad motora y psíquica. Como norma, puede decirse que la comprobación de tres de estos síntomas, basta para afirmar la existencia de hipertiroidismo genuino. En aquella época Mara<sup>ñ</sup>on decía que el hipermetabolismo como dato de laboratorio es importante, ya sea de forma espontánea, ya -

reactivado por adrenalina, y que los demás síntomas tienen menos valor. La determinación de la fórmula leucocitaria, la determinación del equilibrio ácido-básico, la prueba - del tiroides de Parisot y Richard, la prueba de Escudero, la prueba de Goetsch, la prueba de Bram o la prueba de - Kottman y la prueba diagnóstico de la curva glucémica pre diabética, puede también servir, aunque tienen carácter - secundario (I) (9,21,27).

El pronóstico de la enfermedad lo establece Maraño - en función de la forma clínica, de la presencia e intensidad de las manifestaciones del corazón estrumoso, al que se deben en gran parte las causas de muerte, de la condición social y familiar del enfermo. Muchos hipertiroidis mos son mantenidos por el medio agitado en que vive el pa ciente y sólo pudiendo sustraerse a él se logra el alivio de la curación.

La mortalidad total la calcula Sattler en un 11%. La estadística, sin embargo, de Maraño, es mucho menor del 3%, sin duda porque diagnostica más casos leves.

Síndrome A.B.D..- Años más tarde Maraño describió en tre las formas de Basedow, una a la que denominó síndrome A.B.D. En el año 1.949, en el Día Médico de Buenos - Aires, y en el año 1.950 en el Boletín del Instituto de Patología Médica (104,113,114,118,119,121,129), publicó Maraño una nota llamando la atención acerca de una for ma no especialmente descrita, y a su juicio no rara, de la pluriforme clínica del síndrome de Basedow, forma que se caracteriza por tres elementos: adiposidad (A), sínto

---

(I) Cit. Sattler: Die Basedowische Krankheit, Leipzig, - 1.909.

mas basedowianos (B), y distermia (D). El primer punto, la adiposidad moderada o exagerada, es un dato constante y es llamativo por estar en desacuerdo con el clásico cuadro hasta entonces conocido, que constituye el fondo del síndrome. En todas las descripciones del hipertiroidismo, y el síndrome de Basedow, existe como una de las manifestaciones fundamentales, la delgadez, hay que hacer constar, no obstante, que la coincidencia del hipertiroidismo con peso normal o exagerado se cita ya en las primeras descripciones de la enfermedad. En el libro de Sattler se recogen múltiples observaciones en este sentido, quizá destacando las de West, Mackenzie y hasta el mismo Kocher. En algunos libros europeos se distingue también desde hace tiempo la rara forma engrasada del hipertiroidismo, de la habitual forma delgada. Los americanos hablan con frecuencia de la plump-thyrotoxicosis y los italianos del Basedow-crasso. La mayoría de estos autores, y desde luego Marañón mismo, han hecho notar que los casos con adiposidad pertenecen al grupo basedowiano o neurógeno del hipertiroidismo, y no al grupo de la tirotoxicosis primitivamente tiroidea, en la que el adelgazamiento es constante.

La adiposidad en el síndrome A.B.D. adopta cualquiera de las dos formas del engrasamiento hipofisotalámico que conocemos. La llamada forma pálida o hipotónica, en la que la grasa se acumula de forma preferente en la mitad inferior del cuerpo, a veces tan afectada que recuerda a la llamada lipodistrofia cefalotorácica de Barraquer y Simmond, o la forma hipertónica, pletórica, de localización preferentemente alta, y que corresponde más bien a la distribución viril. La primera forma es con mucho la más frecuente, porque es más propia del sexo femenino y todo el mundo conoce que la enfermedad de Basedow tiene

mucha más frecuencia en el sexo femenino que en el masculino.

El segundo grupo de síntomas corresponde a los del Basedow e incluye el temblor, la taquicardia, la inestabilidad afectiva, la angustia. Puede haber o no síntomas oculares en esta serie; el más frecuente es el exoftalmos, y precisamente con los caracteres de lo que ha sido llamado por Marañón exoftalmos tranquilo, es decir, no se acompaña de inquietud ni vivacidad en la mirada, ni retracción de párpado. Con frecuencia es familiar, apareciendo como rasgo normal en otros miembros de la familia del enfermo. El tiroides puede no estar aumentando de volumen o bien exhibir una hiperplasia ligera, difusa, no nodular. Son raros los bocios propiamente dichos. El metabolismo basal suele acusar una moderada elevación entre +15 y +25, o ser normal, pero casi sin excepción, en estos últimos casos - la adrenalina determina una típica elevación de la cifra metabólica.

Se ve, pues, que de las dos series de síntomas que constituyen el cuadro de Basedow completo, la nerviosa, temblor, taquicardia, etc., y la tiroidea, bocio, hipermetabolismo, adelgazamiento y glucosuria, es la primera, la nerviosa, la que presentan estos enfermos.

La distermia es el tercer elemento del síndrome. Estos enfermos presentan, en efecto, una elevación vespertina de la temperatura que suele oscilar entre los 37 a los 38 grados, sin acompañamiento de leucocitosis e hipersedimentación y sin los signos clínicos objetivos ni subjetivos de cansancio y nerviosidad o cefálea. Las emociones, la fatiga y la tensión premenstrual suelen -



aumentar esta hipertemia. Hay numerosos casos en los que el enfermo no advierte la hipertemia, siendo preciso investigarla especialmente. En otros, es tal vez la manifestación subjetiva más llamativa. No hay que recordar, dice - Mara<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n, que la presencia de distermia en el hipertiroideo, y especialmente en las formas basedowianas o neu<sup>~</sup>ro<sup>~</sup>ge<sup>~</sup>nas, es un dato de conocimiento antiguo, se<sup>~</sup>~alado desde sus primeras descripciones. Descartados los casos del hipertiroidismo ligados a etiolog<sup>~</sup>as infecciosas, por ejemplo a la tuberculosis o los focos se<sup>~</sup>p<sup>~</sup>ticos, hay otros muchos en los que puede seguramente desecharse el factor infeccioso, de bi<sup>~</sup>endose atribuir entonces la distermia a los trastornos metab<sup>~</sup>olicos o a la influencia de los centros hipotal<sup>~</sup>amicos reguladores de la termog<sup>~</sup>enesis. Por otra parte, Zondek ya hab<sup>~</sup>ia se<sup>~</sup>alado la presencia de distermia en las adiposidades cerebrales, y probablemente algunos de estos casos de obesidad cerebral con distermia corresponden a la descripci<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n que Mara<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n hace ahora con el nombre de s<sup>~</sup>ndrome de A.B.D. Estos enfermos pueden presentar otros s<sup>~</sup>ntomas - adem<sup>~</sup>as de los tres fundamentales. En las enfermas de la serie del autor se han encontrado en bastantes ocasiones trastornos digestivos diversos, alteraciones de la vida genital, cef<sup>~</sup>aleas, etc. Mara<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n presenta y describe el s<sup>~</sup>ndrome con los primeros 27 casos. M<sup>~</sup>as tarde, con una publicaci<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n aparecida tres o cuatro a<sup>~</sup>os despu<sup>~</sup>es, reune - 62 casos m<sup>~</sup>as, 45 vistos posteriormente y 17 recogidos de la revisi<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n del material de sus historias cl<sup>~</sup>nicas, y dice que la cifra que expone, 62 casos m<sup>~</sup>as los 27 anteriores, dan una idea de que el s<sup>~</sup>ndrome no es raro, pero - realmente no indican su frecuencia real, puesto que en su material existe un gran predominio de enfermos endocrinos, dice Mara<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n. En cuanto a las formas cl<sup>~</sup>nicas, casi todos los enfermos ofrecen una uniformidad sintom<sup>~</sup>atica;

sin embargo Marañón describe algunos matices. En primer lugar, hay que distinguir los casos muy frecuentes, como ha dicho, de adiposidad hipotónica con la típica distribución adiposogenital, que corresponde exactamente a la descripción tipo de los casos más raros de adiposidad roja hipertónica de tipo superior, que diríamos viril, en los que este cuadro pletórico, frecuentemente acompañado de hirsutismo y de los demás signos del síndrome de Cushing puede predominar, dejando en plano secundario a la hipertemia y al leve síndrome basedowiano. Tengo la impresión, dice Marañón, de que en un sector de casos de la enfermedad de Cushing, existe el síndrome A.B.D. completo. No puede sorprendernos, ya que el trastorno originario reside en la región hipófiso-hipotalámica. En algunos de estos casos hay intensa cefálea, y en ellos es frecuente comprobar los signos radiológicos de la craneopatía neuroendocrina. En otro lugar se ha notado la relación de un grupo de casos de esta craneopatía con el síndrome A.B.D. (129). Es evidente que hay casos de síndrome A.B.D. en los que predomina uno solo de los tres síntomas fundamentales, quedando los otros en la penumbra, con lo que el diagnóstico se dificulta. Pueden faltar cualquiera de los tres síntomas del síndrome y así encontrarse una adiposidad con distermia sin Basedow, como en los casos de Zondek, o un síndrome de Basedow sin distermia, como en los casos citados por los norteamericanos con el nombre de Plump-thyrotoxicosis, o bien un Basedow con distermia sin engrasamiento, que ya conocemos desde las descripciones primeras de esta enfermedad. Es evidente que estos tres cuadros representan alteraciones del mismo grupo del síndrome A.B.D. y en cierto modo se pueden estudiar juntos, pero son menos numerosos que los que tienen el síndrome completo. En cuanto a su evolución, la experiencia de los casos de Marañón

en un plazo de varios años, permite anotar que el síndrome A.B.D., independiente del tratamiento, puede persistir durante varios años con rebelde pertinacia, o bien mejorarse en semanas. Sobre todo puede desaparecer la sintomatología funcional, es decir, la febrícula y las manifestaciones basedowianas, persistiendo la adiposidad. Dichos síntomas funcionales pueden volver a reaparecer completando de nuevo el síndrome, si reinciden las etiologías desencadenantes. Este curso persistente o desfavorable y las recidivas de un sector más o menos extenso de los síntomas, no difieren del curso habitual de cualesquiera de los otros síndromes de Basedow. En cuanto a la etiología del cuadro, la totalidad de los casos examinados pertenecen al sexo femenino. Casi siempre aparecen en la madurez, y especialmente en los álrededores de la edad climática. El más joven que he visto, dice Mara<sup>ñ</sup>ón, se refiere a una muchacha de 21 años. En la etiología destaca el estrés emocional. Trátase, por lo común, de mujeres que relacionan el comienzo de su enfermedad con emociones intensas, bruscas, o con mayor frecuencia con estados de ansiedad y preocupación prolongados, cargados de agresividad emotiva, como la asistencia larga a un enfermo querido, periodos de persecución política o simplemente la agresión de la dura vida habitual.

Las crisis sexuales, pubertad, embarazo, lactancia y climaterio, pueden aparecer también con sentido causal en el comienzo de la enfermedad. En algunos casos, estadística del año 1.953 (119), aparece el síndrome A.B.D. en fase tardía de remisión de un Basedow clínico clásico, generalmente después de una intervención quirúrgica, y sobre todo después de un tratamiento con tiuracilo. En estas condiciones, el enfermo aumenta en efecto de peso y la sin

tomatología del grupo tiroideo se atienda, pero aunque en tono menor, persisten las manifestaciones del grupo neu-rógeno y la distermia. Es sabido que el tratamiento tiu-racílico puede bastar, por otra parte, para producir esta distermia. Hace años describió Mara<sup>ñ</sup>ón los síndromes ba-sedowoides post-tiuracílicos (108), que también serán ci-tados aquí al hablar de la terapéutica. Finalmente, debe citarse la etiología operatoria. En algunos de sus pacien-tes, apareció el síndrome después de una intervención qui-rúrgica tras resección pulmonar, tras una colecistectomía, y resección gástrica y a veces después de una histerectomía (113,118).

Da Mara<sup>ñ</sup>ón extraordinaria importancia al acto quirúr-gico en la génesis de determinadas alteraciones funciona-les, principalmente psíquicas y vegetativas, que aparecen por lo común de forma tardía al lado del cuadro de la lla-mada enfermedad post-operatoria, muy estudiada hace años por Leriche (119), hay sin duda un síndrome post-operato-rio tardío, que se caracteriza por fenómenos vegetativos centrales y con inestabilidad emotiva y angustia que se pueden interpretar como secundarias al estrés operatorio. Una de las variedades de este síndrome coincide con el A. B.D. La gran eficacia etiológica de las intervenciones - ginecológicas se explica por el profundo hecho emotivo - que tiene en la mujer toda enfermedad genital, sobre todo la histerectomía, dejando intacta la actividad ovárica, y por lo tanto las vivencias sexuales. Las ginecopatías - graves, aun sin operación, actúan del mismo modo. Estos datos etiológicos explican que el síndrome A. B. D.

---

(119) Leriche, citado por Mara<sup>ñ</sup>ón, G.- El síndrome adiposi-dad-basedow-distermia, Medicina Española, núm. 17. Valen-cia, diciembre 1.953.

sea más frecuente en la mujer y en edad madura, porque en esta edad son habituales los procesos ginecológicos y en la mujer misma la sensibilidad para las emociones es mayor.

En cuanto a la patogenia, el síndrome A.B.D. es una variedad del síndrome de Basedow. Hoy volvemos unánimamente a los tiempos anteriores a Moebius, e interpretamos este síndrome como un proceso nervioso central, hipotalámico, - primitivo, con un intenso componente tiroideo hiperfuncional debido a la fuerte y continua descarga de la hormona - tirotrópica. Tal descarga, está a su vez condicionada por - el hipotálamo, que actúa directamente sobre la hipófisis. En consecuencia, la patogenia del síndrome A.B.D. es esta misma, con la diferencia de que el estímulo hipertiroideo es más discreto que en el Basedow clásico, y en cambio actúan intensamente los factores hipotalámicos que regulan el peso y el equilibrio térmico. Conviene esta interpretación patogénica hipotalámica con la etiología emotiva - y con la importancia de los factores genitales, ya que estas influencias actúan directamente sobre el hipotálamo. - En cuanto al tratamiento, no es fácil; aunque el síndrome A.B.D. es una variedad de los síndromes basedowianos, no se beneficia de los remedios habituales, las drogas y la intervención quirúrgica. Esto se explica, porque los síntomas del Basedow propios de nuestro síndrome pertenecen a la serie neurógena, ~~la cual no~~ solo suele resistir a dichas terapéuticas sino que puede estar producida por ellas.

En 1.953, publica Marañón en el Instituto de Patología Medica sus ideas sobre la asociación de la craneopatía neuroendocrina y el síndrome de Basedow (120), y dice que el período de formación en que se encuentra el - vasto e interesante capítulo de las craneopatías neuro-

endocrinas, justifica que se den a conocer algunos casos que contribuyan al conocimiento de dicho síndrome. Entre las alteraciones patológicas que sabemos que se presentan a la vez que la craneopatía hiperostósica, no figura el hipertiroidismo. Algunos autores han determinado el metabolismo basal en enfermos con craneopatías hiperostósicas, y lo han encontrado siempre o casi siempre normal; sin embargo, puesto que el hipertiroidismo puede aparecer en la clínica en relación con tantos procesos indicadores de un desequilibrio de la región hipotálamo-hipofisaria como - pueden ser la adiposidad, la diabetes, la virilización, - la diabetes insípida, los trastornos psíquicos y la somnolencia, no hay razón para que no se pueda asociar con - otros síndromes de esa misma procedencia del eje hipofiso-hipotalámico y entre ellos el síndrome de Basedow en su - formas centrales.

Síndromes hipotiroideos.- Pasamos ahora a ocuparnos de los aspectos más personales que Marañón describe en los síndromes hipotiroideos (I). Comienza por decir que la insuficiencia tiroidea se presenta en la clínica bajo varias formas, que son fundamentalmente las siguientes: - el mixedema espontáneo del adulto, el hipotiroidismo benigno, el mixedema infantil, o cretinismo esporádico, y por último la caquexia estrumipriva. En cuanto a la etiología general del síndrome hipotiroideo, aparece clara - en la caquexia estrumipriva. Aquí la falta de la función tiroidea es incuestionable, pero esta afección es rara en la actualidad, ya que los cirujanos hacen siempre extirpaciones parciales de la glándula, y a lo sumo se ven in

---

(I) Marañón, G.- Manual de enfermedades del tiroides, Barcelona, 1.929.

suficiencias post-operatorias leves.

En el llamado mixedema espontáneo, la etiología más frecuente, al decir de los autores, la dan las infecciones y las intoxicaciones (I); sigue barajándose la sífilis, la tuberculosis, la fiebre tifoidea y el reumatismo agudo. La herencia se observa en algunos casos (I); también la herencia alcohólica, sífilítica y tuberculosa han sido citadas. La consanguinidad de los padres parece influir, explicando se así la frecuencia del mixedema entre los judíos. El mixedema afecta a las mujeres con tal predilección, que ha habido autores que creían que era peculiar del sexo femenino (I). En el mixedema infantil influyen todas las causas ya expuestas de tipo hereditario, que al afectar a los padres engendran tiroides atróficos en los hijos. Pero desde Pineles (I) es preciso dar una gran importancia a la tireoaplasia, o sea a la falta congénita del tiroides. Esta malformación aparece en la casi totalidad de los casos, según Marañón. La aplasia tiroidea se puede manifestar desde el nacimiento, mixedema congénito, o permanecer latente hasta los 2 ó 3 años, época en que el organismo empieza a necesitar la función tiroidea; pero tanto desde el punto de vista etiológico como desde el clínico, es difícil la distinción de ambas variedades. Según Spolverini, puede influir en la producción del mixedema infantil la insuficiencia tiroidea de la madre o del ama que lacta

---

(I) Apert, Souques, Foix: Pathologie de la glande thyroide (N. Traité de Médecine de Roger, Vidal et Teissier, Paris, 1.923).

(I) Prudden, Putham, Ord, citados por Marañón, G.- Manual de enfermedades del tiroides, Barcelona, 1.929.

(I) Ord., citado por Marañón, G.- Manual de las enfermedades del tiroides, Barcelona, 1.929.

(I) Pineles: Wiener K. Woch. 1.902.

al niño; sin embargo, no está claramente demostrado que la leche sea capaz de transmitir al niño la riqueza o pobreza del jugo tiroideo de la nodriza. Por lo que respecta al llamado mixedema espontáneo del adulto, este síndrome, llamado por Gull en 1.873 estado cretinoide del adulto, y por Charcot caquexia paquidérmica, presenta un síntoma característico que es la alteración de la piel (I). Aquí el mixedema es un edema puro, elástico, que no conserva la huella del dedo como en el edema circulatorio y se debe a un aumento del tejido conjuntivo del corión dérmico y a una infiltración mucinosa de la piel. Esta aparece al corte transparente, como embebida en una sustancia líquida, pero además del edema caracteriza a la piel de estos enfermos su color pálido amarillento de pergamino y las arrugas que dan a la fisonomía el aspecto clásico de vejez. Este aspecto pálido, abotargado, edematoso, de los mixedematosos recuerda a veces la facies nefrítica.

La presencia de pequeñas cantidades de albúmina, bastante común en los mixedematosos, y aun de verdaderos estados de insuficiencia renal debidos a la alteración mixedematosa del riñón, contribuyen a la confusión. Marañón insistirá en este punto más tarde. Clínicamente, la presencia de algunas vénulas ectásicas en las mejillas, frecuentes en el mixedema y raras en la nefritis, sirven para desviar la mente hacia aquel diagnóstico. Suele en esta enfermedad desaparecer también el cabello, sobre todo en la región temporal y en la nuca (Stern). Las uñas y los dientes son frágiles.

---

(I) Charcot y Gull. Citados por Marañón, G.- Manual de enfermedades del tiroides, Barcelona, 1.929.



Aparte de estos síntomas tegumentarios, el hipotiroideo presenta una clínica muy difusa, ya que la falta de funciones tiroideas, como dice Mara<sup>ñ</sup>on, afecta a todas las actividades orgánicas sin que ninguna esté, quizá, enérgicamente perturbada. Esto precisamente, da mucho carácter al cuadro clínico del mixedematoso; todo en él marcha mal, torpemente, sin que el enfermo se queje de nada en particular. El pulso, aun fuera de los casos de lesión cardíaca, es pequeño, y algunos enfermos de su experiencia eran tan hipotensos, que no se podía medir su presión sanguínea por los aparatos oscilométricos. Suele ser además lento. Si hay hipertensión, se trata de estados concomitantes con el mixedema, como la arterioesclerosis, la plétora y la nefritis. También suele ser lenta la respiración, y hay siempre cianosis en los labios y en los dedos. A veces, y no siempre, se presentan en el mixedema alteraciones cardíacas graves, que han sido estudiadas con el nombre de corazón mixedematoso (49). Es típico el modo de contracción lánguido del miocardio, visible en la pantalla radioscópica. La causa de la dilatación cardíaca sería, por un lado, la hipotonía miocárdica de origen hiposimpático, de otro, una alteración propiamente mixedematosa del órgano(Zondek) (I); pero las observaciones de Mara<sup>ñ</sup>on inducen a suponer que, por lo menos en un cierto número de casos, hay además una previa lesión circulatoria, generalmente una cardioesclerosis, - que el mixedematoso pone de relieve y complica. Los mixedematosos con corazón sano no suelen mostrar estas manifestaciones circulatorias. El síndrome clínico es el de toda insuficiencia cardíaca, pero llama la atención la desproporción entre la intensidad de las manifestaciones

---

(I) Zondek: Die Krankheiten der Endokrinen Drüsen (2 - Auf.), Berlín, 1.926.

objetivas y la levedad de las manifestaciones subjetivas.

La temperatura periférica es baja, los pies y las manos están constantemente helados, casi siempre con sensación - subjetiva de frío o de escalofrío. En el recto, el termómetro marca cifras por lo común normales. La digestión se hace con lentitud, como todas las funciones vegetativas, y es casi constante un pertinaz estreñimiento.

En la esfera genital aparecen síntomas claros de insuficiencia, impotencia y trastorno en la líbido, en el hombre; en la mujer, esterilidad y en casos poco intensos - puede sobrevenir embarazo, que, como es lógico, agrava el proceso. Pero los síntomas más importantes en este terreno son los trastornos de la menstruación.(I)

Los síntomas psíquicos son importantes, y para Mara-ñón se traducen en una intensa apatía mental, casi estado de estupor, que en ocasiones se llega a acentuar hasta convertirse en un verdadero coma. La sensibilidad es obtusa, los sentidos torpes, la sordera se da en muchos casos, la irritabilidad nerviosa disminuida; en una pala-bra, todas las funciones nerviosas aparecen embotadas. - No son raros los dolores reumatoideos y también ha descritito Stubenranch un estado de rarefacción de los huesos que aparece claramente en las radiografías y que es causa de que estos enfermos se fracturen los huesos largos con gran frecuencia (I).

---

(I) Stubenranch, citado por Marañón, G.- Manual de enfermedades del tiroides, Barcelona, 1.929.

Las alteraciones principales de la sangre, bien estudiadas por Mara<sup>~</sup>ñon en su tesis doctoral (B), son la disminuci<sup>~</sup>on del n<sup>~</sup>mero de hemat<sup>~</sup>ies y especialmente de la hemoglobina. - En los ni<sup>~</sup>os, como luego veremos, pueden presentarse aut<sup>~</sup>enticas anemias graves. A veces, por el contrario, se produ<sup>~</sup>cen estados de pl<sup>~</sup>tora secundaria y entonces vemos polici<sup>~</sup>temias.

Kocher y Kottmann afirman que existe hipercoagulabilidad, pero Mara<sup>~</sup>ñon no lo ha demostrado as<sup>~</sup>i, sino que en sus casos estaba gravemente disminuida (B).

Por <sup>~</sup>ltimo, en el mixedema el retardo general de la - nutrici<sup>~</sup>on est<sup>~</sup>a tan incrementado, como la aceleraci<sup>~</sup>on nutritiva en la enfermedad de Basedow. Esta lentitud de metabolismo se manifiesta de forma principal por tres s<sup>~</sup>ntomas: tendencia a la obesidad, resistencia a la glucosuria e hipometabolismo (27).

Sobre el mixedema infantil dice Mara<sup>~</sup>ñon que la insuficiencia tiroidea, acaecida en edad temprana, antes de que est<sup>~</sup>e terminado el desarrollo som<sup>~</sup>atico y ps<sup>~</sup>iquico del individuo, produce un s<sup>~</sup>ndrome formado por los mismos signos descritos en el mixedema del adulto, y adem<sup>~</sup>as por una suspensi<sup>~</sup>on del desarrollo <sup>~</sup>seo y por una insuficiencia mental que pueden llegar, efectivamente, hasta el enanismo y el - idiotismo respectivamente. Este s<sup>~</sup>ndrome es el mixedema infantil, o m<sup>~</sup>as propiamente la atireosis infantil, llamada tambi<sup>~</sup>en por Bourneville idiotismo mixedematoso y por - otros autores, impropiamente, cretinismo espor<sup>~</sup>adico. Unas veces se manifiesta, como hemos dicho, desde el nacimiento y otras a partir del cuarto o quinto a<sup>~</sup>no de vida, sin que esto justifique, repetimos, la divisi<sup>~</sup>on de Pineles(I)

---

(I) Pineles: Wiener K. Woch. 1.902.

en dos grupos, el mixedema congénito y el mixedema infantil, puesto que no hay diferencia esencial entre ambos. La sin-tomatología es idéntica y casi nunca se puede precisar la fecha exacta en que comenzó el proceso. Sabemos que en estos casos la autopsia demuestra una auténtica aplasia tiroidea, a veces completa, a pesar de lo cual el feto nace en buen estado, no iniciándose los síntomas de la insuficiencia tiroidea hasta después del nacimiento, lo que hace suponer que durante la vida intrauterina las hormonas de la madre, a su paso por la placenta, suplen las propias. Los síntomas propiamente mixedematosos son idénticos a los que acabamos de describir, más aquellos que dependen del retraso del desarrollo somático y psíquico. Sobre los primeros, no es preciso insistir: la obesidad, la torpidez, etc.

Entre los síntomas del segundo grupo más destacados - por Marañón, figura la talla general del enfermo, pequeña. Las proporciones relativas son como las del niño; la cabeza es alta, el cuello corto, el tronco proporcionalmente alto y las piernas cortas. Pero lo más característico es el retardo de la osificación del esqueleto con persistencia de los puntos de osificación y de los cartílagos epifisarios, en edades en que normalmente están por completo osificados. El empleo de tiroidina es suficiente para que se vea elevarse rápidamente la talla, lo que constituye la diferencia con otros estados en que la talla es también muy pequeña pero ya de un modo definitivo, como la acondroplasia, el raquitismo y el enanismo e infantilismo.

Los trastornos de la dentición son muy importantes; retraso en la erupción, mala implantación dentaria, hipoplasia del esmalte y de la dentina, caries precoz e inten

sa y el tubérculo de Carabelli positivo. A veces es notable el parecido con los dientes del heredo-sifilítico (I).

El desarrollo sexual está también retardado; los úteros son hipoplásicos, las mamas rudimentarias en la mujer y sin embargo pueden conservar su función mamaria. En el hombre el pene es infantil y los testículos pequeños y sin descender. Sin embargo, Marañón habla de una macrogenitosomía en estos casos y se ocupa de ello en algunas publicaciones (I.J.K.). En el curso de un trabajo publicado - en 1.951 en el Boletín del Instituto de Patología Médica (115) sobre macrogenitosomía e insuficiencia tiroidea, - añade nuevas ideas patogénicas a lo que ya hemos escrito nosotros y trata de explicar esos casos de macrogenitosomía en el mixedema infantil. A su juicio, hay que admitir que en las enfermedades del tiroides humano, la repercusión genital no siempre es total y definitiva, puesto - que, como hemos visto, en muchos casos la anatomía y la fisiología sexual se normalizan de un modo completo o incompleto, ya sea por un esfuerzo post-puberal del tiroides, ya sea por la influencia de otras glándulas que rigen con el tiroides el trofismo genital, hipófisis, corteza suprarrenal y las gónadas mismas. Esta hipótesis es fácil de admitir; menos sencillo sería, con arreglo a los datos - que valorábamos de forma clásica, la interpretación del hipergenitalismo precoz. Sin embargo, se puede intentar esta interpretación, teniendo en cuenta la participación de un factor coincidente con la insuficiencia tiroidea - provocador del hipergenitalismo, cuyo factor no puede ser otro que el hipotalámico, hoy, en 1.950, sin relación alguna con lo descrito en la primera parte. Sabemos que la mayor parte de los hipergenitalismos que vemos en clínica tienen un origen hipotalámico, incluyendo bajo dicha in-

interpretación los casos que antes se atribuían al trastorno endocrino de la glándula pineal. Numerosos datos anatómicos y experimentales conducen a esta conclusión. - Desde el punto de vista clínico, se caracterizan los hiper genitalismos hipotalámicos, porque más que verdaderas pubertades precoces, más que verdaderos hiper genitalismos en el sentido total, morfológico y cronológico, son macrogenitosomías y a veces simples macropenisomías sin un paralelo incremento de los caracteres sexuales secundarios y muchas veces sin precocidad ni aumento de la libido. Estos caracteres son precisamente los que ofrecen la mayor parte de los enfermos vistos por el autor. Ahora bien, ¿cómo se produce la alteración de los centros gonadogenéticos del hipotálamo en los casos de mixedema?. Sencillamente, porque en estos casos el origen del mixedema es hipofisario y la lesión hipofisaria se acompaña de alteraciones hipotalámicas en virtud de la bien conocida sinergia funcional y unidad anatómica de la hipófisis y del hipotálamo, bloque hipofisohipotalámico. Esta explicación se corrobora por el hallazgo sobre el que recientemente ha insistido, de macrogenitosomías con estos mismos caracteres en otras enfermedades de este bloque, como ciertas amiotrofias de origen central y como ciertos mongolismos. El mismo síndrome de Laurence Moon Bield, uno de cuyos elementos esenciales es el hipogenitalismo, puede excepcionalmente acompañarse de macrogenitosomía, y sobre este problema concluye Maraón diciendo que la insuficiencia genital del mixedematoso no siempre es completa, y en muchas ocasiones, aunque tardía e imperfectamente, se rehace; en algunos casos el mixedema congénito se acompaña de macrogenitosomía. Estas macrogenitosomías tendrían todas, o casi todas, un mecanismo hipotalámico (115). También aparecen en gran número hernias inguinales y los enfermos sufren a veces de -

hipertrofia amigdalar, vegetaciones, rinitis, etc., síntomas todos del estado linfático.

Con Ortiz de la Torre, Marañón ha descrito varios casos de apendicitis linfática que se modifica por la opoterapia tiroidea (I). Se encuentran también hígados grandes. En la esfera psíquica, se aprecia con toda intensidad el retardo más importante a medida que es más profunda la alteración tiroidea y más precoz su comienzo. En la sangre se encuentran las mismas alteraciones descritas en el mixedema, la anemia y la leucopenia sobre todo, con un aumento del número relativo de los linfocitos y de los mononucleares. Ya hemos dicho que las formas anémicas del hipotiroidismo son especialmente frecuentes en este tipo infantil. La coagulación está alterada (I), (B).

Más tarde, en 1.954, Marañón, en una comunicación corta aparecida en los anales del Boletín del Instituto de Patología Médica (\*), cita el problema del mixedema de origen hipofisario, del cual dice ser problema del que su escuela se ha ocupado con insistencia. El punto de vista de Marañón aporta al conocimiento ya clásico de la existencia de esta forma del mixedema, una noción importante, que es su frecuencia. Marañón dice que aproximadamente el 80% de los casos de mixedema infantil, son de origen hipofisario y no primitivamente tiroideo; en el mixedema del adulto, esta proporción es menor sin que se pueda determinar todavía su tanto por ciento aproximado. La diferenciación clínica y los datos de laboratorio permiten diferenciar entre el mixedema infantil de origen hipofisario

---

(\*) Marañón, G.- El crecimiento y sus trastornos. Madrid, Espasa-Calpe, 1.953.

y no primitivamente tiroideos; en el mixedema del adulto, esta proporción es menor sin que se pueda determinar todavía su tanto por ciento aproximado. La diferenciación clínica y los datos de laboratorio permiten diferenciar entre el mixedema infantil de origen hipofisario y el primitivamente tiroideo, y fue expuesta por Mara<sup>~</sup>ñon en repetidas ocasiones (\*), (I.J.K.L.). A lo dicho solamente quiere agregar Mara<sup>~</sup>ñon una breve modificación; se refiere a su anterior impresión favorable a que la cifra de colesterinemia era más alta en los casos tiroideos que en los hipofisarios, pues los últimos tiempo (1.954) tenemos la impresión contraria, esto es, que la hipercolesterinemia suele ser más alta en los casos hipofisarios que en los tiroideos, lo cual está más de acuerdo con las recientes investigaciones que tratan de localizar en los centros hipotalámicos uno de los factores de la regulación del metabolismo lipideo. Este hecho es significativo, ya que un gran número de malformaciones congénitas como el gargoilismo y otras, hoy se relacionan con trastornos del metabolismo lípido; por otra parte, es bien conocida la relación que enlaza la malformación congénita general con las alteraciones del hipotálamo, que no siempre serían pues anatómicas, sino también meramente metabólicas y funcionales.

La etiología de estos mixedemas hipofisarios es variable. Pueden ser producidos por lesiones congénitas de la región, por adenomas cromofobos de la hipófisis, -

---

(\*) Mara<sup>~</sup>ñon, G. Gil y J. Porovne: Mixedema de origen hipofisario, por hidrocefalia, en una niña gemela.



por procesos inflamatorios y tumorales de las regiones vecinas, etc. Marañón dice que en muchos casos tiene la impresión de que la lesión primitiva es una hidrocefalia interna originada en malformaciones congénitas o en lesiones adquiridas, por lo común infecciosas, durante el embarazo, como recientemente han insistido Pende y colaboradores(\*). En relación con lo expuesto anteriormente, publica en el mismo año 1954 en Folia Clínica (\*) un caso de hipotiroi-dismo de origen hipofisario con malformaciones múltiples, lo que se conoce con el nombre de síndrome de embriopatía endocrinopática, comprobando en este caso típico, una vez más, la frecuencia de la combinación de las malformaciones congénitas con las alteraciones tiroideas. En este caso, como en otros muchos, las alteraciones tiroideas dependientes de una alteración hipofisaria primitiva son malformaciones congénitas. Destacan con la observación de Marañón, por su intensidad y expresividad, las manifestaciones de disgenesia epifisaria de las caderas. Es de notar el extraordinario resultado obtenido sobre estas alteraciones óseas con dosis mínimas de tiroidina. También ha observado los buenos efectos conseguidos sobre el desarrollo general por la cura pluriglandular clásica de su Instituto.

Con respecto al otro cuadro final de la llamada caquexia estrumipriva, dice Marañón que el cuadro clínico

---

(\*) Pende, N, e Pende, V.: Folia Endocrinología, 1951, 4.5

(\*) Marañón, G.: Sobre un caso de Hipotiroidismo Hipofisario con Malformaciones congénitas (Embriopatía-Tiroi-dopatias). Folia Clínica Internacional T.IV. núm.2 Barcelona, 1954.

de esta variedad es exactamente igual al hipotiroidismo - espontáneo, diferenciándose únicamente en la etiología ia trogénica (I). Suele comenzar hacia los dos meses des pués de la tiroidectomía y no requiere ninguna descripción especial. Su identidad es tan grande con el anterior que es incomprensible que algunos autores, oscurecidos por pre juicios teóricos, insistan en negar el sentido hipotiroi- deo del mixedema. Nosotros, dice Mara<sup>ñ</sup>ón, sólo hemos vis to cuatro casos, uno de ellos muy grave, en el que el tra tamiento tiroideo, sin embargo, logró una reposición esta ble de la salud(I). En cuanto a la insuficiencia tiroidea leve, Mara<sup>ñ</sup>ón afirma que las formas de mixedema que ahora terminamos de describir, son raras entre nosotros, en nues tro país, pero a su lado hay una insuficiencia tiroidea - leve cuya importancia práctica es mucho mayor, pues es un estado frecuente que da origen a cuadros clínicos variados, fáciles de confundir con otras situaciones patológicas. Actualmente conocemos muchos de estos síndromes, unos uni dos por transiciones graduales con el mixedema y otros - sin relación clínica aparente con el hipotiroidismo, en - los que sólo la investigación del metabolismo basal permi te descubrir su progerie hipotiroidea. . De estos últimos nos ocuparemos aparte. Thibierge(I) estudió bien el cuadro de la insuficiencia tiroidea leve, a la que dió el nombre poco lógico de mixedema frustrado que aun se ve en algunos libros, pero los trabajos fundamentales se deben quizá a

---

(I) Bonilla and Blanco Soler: Endocrinology (Los Angeles) 1.924.

(I) Thibierge: Le Myxoedeme, Paris, 1898.

Hertoghe y a Levi y Rothschild(I). La clínica de esta insuficiencia leve o hipotiroidismo benigno, es sumamente - variable de unos individuos a otros, pero analizando esta aparente variedad de cuadros clínicos, se encuentran constantemente un cierto número de síntomas que justifican el diagnóstico. Para Marañon(I), los elementos principales de diagnóstico son los edemas transitorios, algo más duros y elásticos que el edema ordinario. Tienen un caracter - fugaz y cambian de lugar sin relación con los sitios declives.

La infiltración de las mucosas puede producir asimismo apagamiento de la voz o afonía completa, también caprichosamente transitoria. También son descritos como típicos trastornos de la termoregulación que consisten en la frialdad alternante de manos y pies, sensación general de frío acompañada o no de escalofríos. En general, los hipotiroideos son frioleros, duermen con mucha ropa y en verano mejoran espontáneamente.

También ha sido descrita una astenia y sobre todo la fatiga matutina del hipotiroideo, igual que la del neurasténico, síntoma que muchas veces va unido a la somnolencia ya citada en el mixedema verdadero.

Pueden presentarse otros síntomas como depresión, melancolía, cefáleas y parestesias, sensación de dedo muerto, hormigueo, etc. Los transtornos del sistema ----

---

(I) Leopold-Levi et H. de Rothschild: Le petit insuffisance thryroidienne et son traitement, Paris, 1913.

son una reproducción leve de los descritos en el mixedema. Levi y Rothschild han dado mucho valor, y es citado por - Mara<sup>ñ</sup>ón, al llamado signo de la ceja, que consiste en la falta completa o en la escasez de la mitad externa de la ceja, sintoma a veces familiar. El estreñimiento es enfermedad frecuente y obedece también a la opoterapia.

Los síntomas circulatorios ya descritos pueden también darse en el hipotiroidismo leve: cianosis, pulso lento, corazón dilatado. En el hipotiroidismo leve se observan los mismos trastornos sexuales que los descritos en el mixedema. Muchos casos de dismenorrea y de leucorrea pueden ser considerados como hipotiroideos leves.

La tendencia a la obesidad es frecuente, faltando relación con abusos dietéticos. La sensación de volumen superior al peso real, hace calcular a ojo excesivamente el número de kilogramos del obeso, la cifra baja de metabolismo basal, las oscilaciones imprevistas del peso, la resistencia a la reducción de la dieta y la sensibilidad al desgrasamiento por la apoterapia tiroidea, son otros tantos elementos diagnósticos.

Como tantas veces repite Mara<sup>ñ</sup>ón, la insuficiencia tiroidea es una enfermedad que impresiona más por el conjunto del síndrome, que por el relieve de determinados síntomas. Justamente lo más típico es esa sensación de totalidad de la perturbación orgánica que percibe desde el primer instante el ojo experto del clínico. En la práctica, sin embargo, el vago cuadro general descrito, presenta a veces tonalidades más expresivas, y entonces describe Mara<sup>ñ</sup>ón varios tipos clínicos como el edematoso, el ediposo, el circulatorio, el hemodistrófico, el nervio

so en que predominan la apatía, la astenia, etc., y describe también un tipo de insuficiencia tiroidea que merece - atención más detallada, por ser la menos conocida y porque su diagnóstico exacto conduce a resultados excelentes. To dos los grupos anteriormente descritos se refieren principalmente al joven y al adulto, pero cuando el hipotiroidismo recae en niños, sabemos que las manifestaciones principales afectan a retrasos de evolución de la talla, del desarrollo genital, de la dentición, de los procesos psíquicos, etc., ya en forma grave, ya en forma leve. Estos casos son bien conocidos, se diagnostican con facilidad pero Marañón se refiere aquí a otro grupo de niños, en los que la insuficiencia tiroidea no se manifiesta por síndromes mixedematosos marcados, sino por un estado de hipoevolución general y leve que se suele achacar a causas vanas y generales pero no a la perturbación tiroidea (I). Son niños - que no se pueden llamar patológicamente infantiles, pero - si francamente retrasados en cuanto a la talla y retrasados también psíquicamente, sin salirse de la normalidad. Flacos, inapetentes, con frecuentes indigestiones, estreñidos y muchas veces afectos de las clásicas pequeñas infecciones de los niños débiles. En estos casos, en los - que la debilidad y el retraso general latente de la evolu ción no se puede atribuir a una causa patológica determinada, debe investigarse la posible existencia de un hipotiroidismo larvado que muchas veces se encontrará y será el punto de partida de una terapéutica con dosis pequeñas de tiroidina, cuyos felices resultados ha comprobado en - infinidad de ocasiones. El tónico por excelencia de estos niños es la tiroidina prudentemente manejada (36).

Hipometabolismo no mixedematoso.- Con el nombre de estados de hipometabolismo no mixedematoso, describe Mara

ñón un grupo de estados patológicos de conocimiento reciente para la época (36,65). Se trata de enfermos en los que, al parecer sin relación alguna, o por lo menos inmediata, con la sintomatología habitual del hipotiroidismo, la investigación del metabolismo basal pone sin embargo de relieve la existencia de cifras tan bajas, que inducen a pensar en una insuficiencia tiroidea, hipótesis que en ocasiones se confirma por el buen resultado de la opoterapia específica. Ya en las tablas de Boothby y del mismo autor - y Sandiford (\*), se encuentran casos de distintas enfermedades no hipotiroideas, clínicamente con metabolismo por debajo de lo normal. En estos casos se citan jaquecas, debilidad, neurastenia, obesidad, astenia, hipertensión, neurosis cardíaca, endocarditis, miocarditis, pericarditis, nefropatías, en suma casi todas las enfermedades de la patología. Pero las que dan un tanto por ciento más copioso del metabolismo bajo, son la diabetes, la enfermedad de Addison, el hipopituitarismo, la disfagia y la epilepsia. Descontando las causas de error inherentes a la técnica, estas enfermedades se pueden dividir en dos grupos; uno, enfermedades glandulares no tiroideas, en las que hay que admitir que el trastorno endocrino influye sobre el metabolismo en el mismo sentido que el tiroides, y otro grupo, formado por procesos patológicos que no parecen influir directamente sobre la cifra metabólica, pero que pueden coincidir con estados que los autores especifican como causa del metabolismo basal bajo. Es ese grupo vago de la disfagia que permite pensar que se trata de casos con inanición consecutivos a tal afección. Sin embargo, los casos que -

---

(\*) Boothby, W.M., a J. Sandiford, *Ergebn. d. Physiol.* Bd. 24. S. 728, 1.925.

Marañón va a describir no pertenecen a ninguno de estos - dos grupos, ni presentan en efecto signos, al menos aparen- tes, de lesión de otra glándula de secreción interna, ni - se puede pensar en ese influjo causal de factores exógenos hipometabolizantes. ¿Cuál es entonces la causa del hipome- tabolismo?. Desde luego, en algunos de los estados que va a citar es lícito sospechar el hipotiroidismo latente y Ma- rañón (65) lo demuestra por tres razones: la intensidad - del hipometabolismo, la presencia en algunos casos de otros síntomas más o menos esbozados de insuficiencia tiroidea y la mejoría del síndrome tras la opoterapia. Obsérvese que no se trata aquí de los casos de hipotiroidismo con un so- lo grupo de síntomas, enumerados ya anteriormente, es decir, los llamados hipotiroidismos monosintomáticos, sino de en- fermedades que hasta ahora no habían sido relacionadas con el mixedema, y que tal vez el estudio sistemático del meta- bolismo basal, tal como ahora se hace en varias clínicas, desde luego también en la de Marañón, nos permitirá incluir en adelante entre la sintomatología del hipotiroidismo. Pe- ro otras veces no se trata de manifestaciones clínicas - achacables ni aun en hipótesis al hipotiroidismo, sino, se- gún todas las probabilidades, de estados patológicos de - etiología y patogenia peculiares, que evolucionan con espe- cial predilección y tenacidad en terrenos orgánicos de ba- jo metabolismo. Tal ocurre con ciertos estados ulcerosos, ciertas infecciones locales, etc. Claro es que, admitido - esto, se nos presenta el mismo problema al tratar de dilu- cidar cuál es la causa de que estos terrenos tengan ese me- tabolismo bajo. Hay que admitir, dice Marañón, la existen- cia de organismos en los que los factores reguladores del metabolismo son débiles, y entre ellos el tiroides en pri- mer término.

El hipometabolismo resultante no se manifiesta por sín

toma clínico alguno, y sólo puede reconocerse por la inves tigación del metabolismo basal. En estos organismos cabría hablar de un hipometabolismo latente, que puede aparecer ya como síntoma anticipado de hipotiroidismo. Estos estados patológicos, acompañados de hipometabolismo, se pueden agrupar en dos sectores; uno en el que se trata, según todas - las probabilidades, de manifestaciones directamente dependientes de las mismas causas que producen la perturbación metabólica, y principalmente de la insuficiencia tiroidea, y otro en el que se trata de enfermedades independientes - del hipometabolismo, pero que encuentran en él un terreno propicio para evolucionar. Muchas de las enfermedades que han sido en estos últimos tiempos consideradas como de naturaleza hipotiroidea, pertenecen seguramente a este segun do grupo, como por ejemplo ciertas dermatosis, reumatismos crónicos deformantes, etc. La misma contraprueba de la - eficacia de la opoterapia tiroidea no invalida esta suposi ción, pues es evidente que al modificarse el terreno propio cio, la enfermedad se extingue, aunque ella tenga otro ori gen. Ahora bien; nos es difícil de momento dilucidar en - presencia de uno de estos síndromes no mixedematosos, con hipometabolismo, a cuál de las categorías pertenece. Por eso los estudia Marañón de forma numerada, sin pretender diferenciarlos. Lo importante es dejar sentados dos hechos, según nuestro autor: el diagnóstico general de la relación directa o indirecta de estos procesos con un terreno hipometabólico, y el que este hallazgo del metabolismo bajo, - constituye una indicación precisa para el empleo de la opo terapia tiroidea. Describe entonces, a continuación, una serie de cuadros clínicos diversos, que una vez se presentan acompañando al cuadro de la insuficiencia tiroidea como tales síntomas, otras no ofrecen ninguna relación con la patología clásica de dicha enfermedad, ya que falta --



siempre el mixedema y el resto de la sintomatología fundamental del hipotiroidismo.

A continuación describe el autor las dermatopatías e hipometabolismo, la alopecia total e hipometabolismo, la calvicie precoz y el hipometabolismo, la amenorrea, la esterilidad, la impotencia masculina, afirmando que existen a su juicio un número no pequeño de impotencias masculinas, de las llamadas psíquicas, que obedecen a estados humorales, generalmente no despistados por los médicos. Dada la intervención fundamental de las increciones en el mecanismo de la libido y del reflejo genital, se comprende que la perturbación de cualquiera de estas increciones pueda dar lugar a estados de frialdad y aun conservándose bien la libido, a dificultades en el reflejo erector, preciso para el acto sexual. Y dice que es evidente que del grupo de las impotencias psíquicas en el que los médicos acumulan todas aquéllas que no se deben a una causa orgánica ostensible, como lesión neurológica, lesión de órganos genitales, etc., hay que separar un gran número de casos en los que el factor primitivo no es psíquico, sino humoral, aunque esta perturbación endocrina no vaya acompañada de lesiones profundas o de sintomatología escandalosa de determinadas -- glándulas. Claro es, dice Marañón (65), que no puede negarse tampoco la enorme importancia que aun en estos casos tienen los factores psíquicos. Del mismo modo que en la actualidad están cada día más extendidas las llamadas neurosis de fijación, en las que un estado neurótico elige para localizarse y manifestarse un órgano levemente lesionado, también se puede admitir un grupo de neurosis en las que la fijación se hace no sobre una lesión viscera, sino sobre un trastorno humoral, una de las cuales podrían ser las neurosis sexuales fijadas en el defecto incretor con -

integridad anatómica de los órganos. El hecho es que estudiando sistemáticamente el metabolismo basal en casos de la llamada impotencia psíquica de los jóvenes, ha encontrado bastantes cifras bajas, y en ocasiones la opoterapia ha logrado éxitos admirables. En algunos casos de homosexualismo, también se ha encontrado metabolismo bajo.

Asimismo, ha relacionado Mara<sup>~</sup>ón la llamada melancolía involutiva, y otras psicosis, con esta situación básica, - como la sordera, el vértigo, estados hemorrágicos, las infecciones latentes y las úlceras crónicas, en las que la experiencia de Mara<sup>~</sup>ón es muy expresiva respecto a la coincidencia no rara entre su presencia y profundas depresiones del metabolismo basal. También se ha ocupado de la decisiva acción curativa que en estos casos puede tener la opoterapia tiroidea.

Los estados nefropáticos y el hipometabolismo también han sido citados por Mara<sup>~</sup>ón dentro de este grupo de enfermedades, al igual que la delgadez y el hipometabolismo, y dice a tal respecto que la insuficiencia tiroidea no siempre se acompaña de aumento de peso, sino que en ciertas condiciones determina estados de pérdida de peso y aun verdadera caquexia, como ocurre, por ejemplo, cuando hay anulación completa de la glándula, o en los niños con deficiencia latente de la misma. Sería la llamada forma subevolutiva del hipotiroidismo, ya citada. También relaciona esta situación de hipometabolismo con las neurosis vegetativas y cita ciertas formas de éstas cuya clínica recuerda más o menos claramente la del hipertiroidismo, mereciendo, como hemos dicho, el nombre de neurosis vegetativas pseudo hipertiroideas basedowianas. En ellas, el metabolismo ba-

sal suele ser normal o estar discretamente elevado. Pero a veces, aun dentro de este grupo, cabría pensar en que sería del signo contrario; la cifra metabólica hallada es baja, ofreciendo entonces un contraste singular paradójico con manifestaciones de apariencia basedowiana, temblor, taquicardia, etc., y cifras de -15 a -20% de metabolismo. Nuestros colaboradores Bonilla y Blanco Soler publican un caso observado en mi clínica, dice Marañoñ, de gravísimo mixedema post-operatorio combinado con una intensa neurosis vegetativa que simulaba un síndrome basedowiano (I). El tratamiento tiroideo hizo desaparecer no solamente las manifestaciones del mixedema, sino también las hipervegetativas. Y probablemente con esta enumeración amplia de este interesante capítulo, donde la personalidad de Marañoñ brilla a gran altura, no se agota la enumeración de los casos de procesos hipometabólicos sin mixedema, pero como el propio Marañoñ afirma, basta lo expuesto para esbozar este capítulo de patología endocrina que cree de la mayor importancia para la fisiopatología y para la terapéutica (65).

Bocio simple esporádico.- Vamos a ocuparnos ahora de valorar la idea que Marañoñ tenía sobre otro capítulo de la patología tiroidea, que es el bocio simple esporádico.

Dice Marañoñ que los autores suelen limitar el estudio del bocio simple al endémico, pero que existen muchos casos de bocio que se presenta de forma esporádica en regiones en que habitualmente no lo hay. En nuestro país,

---

(I) Bonilla y Blanco Soler: Endocrinology (Los Angeles, 1.924).

afirma Marañón, ello es muy frecuente (1). El bocio esporádico se diferencia del endémico en que éste es el primer grado de un proceso degenerativo que aunque afecta fundamentalmente al tiroides, también lo hace a otras glándulas endocrinas, en tanto que el esporádico es lesión casi sin excepción puramente tiroidea. La etiología también es completamente diferente, sin que exista pues, razón para confundirlos. Hemos observado sin embargo, dice, que en un grupo de casos de bocio esporádico se descubren, haciendo una anamnesis cuidadosa, antecesores que fueron portadores de bocio endémico, o que procedían, aunque no tuvieran bocio, de zonas donde este es endémico. Por ejemplo en Madrid, donde no existe ni ha existido nunca endemia de bocio, se encuentran como en todos los grandes centros de población numerosos casos de bocios esporádicos, en sujetos nacidos en la ciudad. Pero en un 20% de mis observaciones, agrega, estos bociosos eran hijos, nietos o biznietos de padres procedentes de algunas de las regiones estruñigenas de España; en tales casos se puede pensar que se ha heredado una predisposición lejana, que se convierte en enfermedad cuando actúan las causas productoras habituales del bocio.

La anatomía patológica de esta afección muestra una confusión grande, tanto al describir las diferentes clases de este proceso como también al clasificarlos. En el Congreso del Bocio de Berna, celebrado en el año 1.927, se puso muy de relieve esta falta de unidad en la descripción y en la terminología. El bocio es un proceso de hiperplasia y de hipertrofia del tiroides, en el que predomina levemente lo hiperplásico sobre lo hipertrófico, y secundariamente pueden sobrevenir alteraciones atróficas

o degenerativas. Marañón se muestra acorde con Wegelin (I) para dividir los bocios de este tipo en dos grupos: difuso y nodular. Clínicamente se pueden considerar aparte los casos de hipertrofia fisiológica del tiroides en las crisis de desarrollo.

En la forma difusa, el proceso hiperplásico afecta a la totalidad, pero se observan en él dos variantes, una difusa parenquimatosa y otra difusa coloidea, así como a veces formas mixtas, producto de la fusión de las parenquimatosas y de las coloideas. En el bocio nodular describe la existencia de formaciones adenomatosas, únicas o múltiples, formadas por neoformaciones epiteliales, verdaderos centros de crecimiento y desarrollados a expensas de los grupos reglados de folículos. Estos bocios nodulares, mucho más frecuentes en el hombre que en los animales, establecen un tránsito entre la simple hiperplasia difusa parenquimatosa o coloidea y el verdadero adenoma, siendo imposible hacer la distinción clínica e histológica neta entre unos y otros (I). Estos nódulos pueden afectar la constitución parenquimatosa o coloidea, desarrollando diversas degeneraciones quísticas, fibrosas y calcáreas. Hay también que considerar, al lado de los bocios, una forma de hipertrofia fisiológica del tiroides, puberal, menstrual, del recién nacido, embarazo y de la vejez.

En lo que concierne a la patogenia de esta enfermedad,

---

(I) Wegelin: C. R. de la Conf. Internationale du Goitre, - Bern. 1.928.

(I) Marine: C. R. de la Conf. Internationale du Goitre. - Bern. 1.928.

este bocio es siempre esporádico, influyendo en su génesis, como de costumbre, los mecanismos fisiopatológicos barajados de procesos infecciosos y tóxicos y perturbaciones del equilibrio metabólico entre el yodo y otras sustancias. - Al disminuir el aporte del yodo, la glándula aumenta su superficie de absorción, de donde resulta una disminución en el tanto por ciento del contenido yódico del parénquima, - ya que la cantidad total de yodo del tiroides normal o bocioso, tiende hacia un valor constante.

En una referencia de la especialidad seleccionada por Mara<sup>~</sup>ñon en la Medicina Ibera (\*), apareció un trabajo denominado "Contribución al estudio de la etiología del bocio (1.934)", en el que se plantea un problema que a nuestro modo de ver tiene una gran importancia en la etiología y patogenia del bocio. Estos autores, estudiando el problema etiológico y anatomopatológico del bocio endémico en Yugoslavia, han tenido ocasión de comprobar la existencia de ciertas relaciones etiológicas entre el modo de la alimentación del pueblo y la distribución geográfica de esta enfermedad. La monotonía de la alimentación vegetal, citada por Mara<sup>~</sup>ñon, sobre todo para explicar algunas causas de bocio en las Hurdes, el empleo de las coles en gran cantidad, ha inducido a los autores a realizar una serie de experiencias cuyos primeros resultados exponen en este trabajo; tales experimentos los han llevado a cabo en conejos sometidos a régimen exclusivo de coles. En estas condiciones, el peso de los animales permanece estacionario e incluso descende, mientras que aumenta constantemente en los testigos con la alimentación variada. Al sacrificar

---

(\*) Chahovitch y Frajud: Contribución al estudio de la etiología del bocio (1.934) citados por Mara<sup>~</sup>ñon, G.- Medicina - Ibera, Enero, 1.935.

a estos animales se aprecia que en todos, la forma del tiroides es normal, pero el peso de la glándula está aumentado en su mayor parte. Por lo tanto, aceptan que se produce un aumento del volumen del tiroides bajo la influencia de una alimentación compuesta exclusivamente de coles. El examen histológico descubre una hiperplasia difusa con numerosas vesículas de pequeño tamaño, que casi no contienen coloide. Hay una estructura histológica que da la impresión de un bocio parenquimatoso difuso. Esta teoría es hoy muy moderna y ha sido perfectamente demostrada por grupos de trabajo actuales en España (Palacios) (\*), quienes han realizado extensas investigaciones en este sentido, - que ha conducido al hallazgo de una sustancia denominada goitrina.

La etiología del bocio esporádico hay que fijarla en las diversas circunstancias que exigen del tiroides una - hipertrofia reaccional: tales son, ante todo, los diversos momentos de la vida genital, singularmente de la mujer, la pubertad, la menstruación, los partos y la menopausia, diferentes infecciones, enfermedades venéreas, etc. Berard y otros (I) suponen que en estos casos esporádicos influyen también, más o menos encubiertos, los factores etiológicos del bocio endémico; se trataría para estos autores de personas en cuyos ascendientes, como ya había citado Mara<sup>ñ</sup>ón antes, ha habido bocio o han vivido en zonas afectadas. De todas formas, este dato es inconstante y a veces no existe relación alguna. En la clínica, quizá lo más llamativo sea

---

(\*) Palacios Mateos, J.M.- Endocrinología, Madrid, 1.977.

(I) Bérard: C.R. de la Conf. Internationale du Goitre. -- Bern. 1.928.

la presencia de una tumoración; funcionalmente, son bocios indiferentes, aunque pueden mostrar reacciones hipo o hiper tiroideas. Desde el punto de vista clínico, posee una cierta individualidad el que pudiéramos llamar bocio genital, que se presenta casi exclusivamente en mujeres en ocasión de la crisis de su vida sexual, o en la pubertad y juventud, acentuándose con la menstruación y finalmente con el embarazo o el parto. Se ha señalado la frecuente coexistencia de este tipo de bocio con el mioma uterino. Por su frecuencia, puede sistematizarse otro grupo de bocios esporádicos coincidentes con enfermedades mentales, como pueden ser la enfermedad de Parkinson, la epilepsia, etc.

Cáncer de tiroides.- Pasamos ahora al estudio de lo - que en esta época aporta Mara<sup>ñ</sup>ón sobre el cáncer de tiroi- des. Afirma que es una afección rara, y entre nosotros to- davía más que en otros países europeos, según lo atestiguan las estadísticas del Instituto del Cáncer o las de Goyanes (I), e inclusive las propias de Mara<sup>ñ</sup>ón (45,47. De toda - la vasta experiencia sobre tiroidopatías que en esta época ya posee Mara<sup>ñ</sup>ón, sólo ha podido recoger 7 casos seguros - de cáncer de esta glándula. La estadística personal de Go- yanes son 6 cánceres; la del Instituto del Cáncer, 3 cánc<sup>e</sup>res tiroideos entre 1.142 tumores. Las estadísticas del - Instituto de Anatomía Patológica de Berna ofrecen un 0,85% del total de cadáveres como afectos de bocio maligno, 77 - casos entre 9,024 cadáveres recogidos entre 1.897 y 1.921. Recae, casi sin excepción, para estos autores, en portado- res de un bocio simple, pero es sumamente difícil hacer la

---

(I) Goyanes: Siglo Médico, 1.918.



distinción entre ciertos bocios nodulares que presentan un crecimiento rápido y el cáncer tiroideo propiamente dicho, aunque histológicamente la diferenciación pueda ser difícil.

Wegelin, gran autoridad en anatomía patológica, declara que en muchos casos hay que atenerse a un criterio clínico para diferenciar los adenomas tiroideos benignos, pero muy proliferantes, de un auténtico cáncer. Este criterio clínico se funda en la presencia de metástasis que son características de la neoplasia tiroidea. La anatomía patológica de aquellos tiempos (Wegelin, Berard, etc.) (I) sobre este problema, afirmaba que hay transiciones graduales entre bocio adenomatoso nodular benigno y las neoformaciones típicamente malignas desde el punto de vista histológico. El adenoma metastático y el bocio proliferante de Langhans son las formas de transición histológica entre el bocio y el carcinoma, pero clínicamente deben ser ya considerados como bocios malignos. Las formas que admiten como decididamente malignas por su constitución histológica y su evolución clínica los autores de la época, y Marañón también, son el carcinoma sólido de células cilíndricas y de epitelio plano, el sarcoma, el hemangioendotelioma, el linfangioendotelioma y el carcinosarcoma. Todos ellos se forman frecuentemente sobre viejos adenomas nodulares. Cánceres de origen branquial se pueden desarrollar en el interior del tiroides en casos citados por el propio Marañón (45,47) y por Goyanes (I). Las metástasis típicas del cáncer tiroideo se forman por la penetración de células del tumor en los vaos, especialmente en las venas de la cápsula. Según la experiencia de Marañón, el diagnóstico se fundará

---

(I) Wegelin, Berard: C.R. de la Conf. Internationale du - Goitre. Bern. 1.928.

en datos originados por síntomas locales, síntomas generales y presencia de metástasis. Para nuestro autor, es importante el aumento rápido y el endurecimiento del bocio, con dolorimiento provocado o espontáneo localizado o irradiado a la oreja y la aparición de adenopatías. Pero dice que también pueden presentar estas características ciertas estrumitis. Los síntomas generales son los propios de todo proceso canceroso, como el adelgazamiento, el color pajizo, la astenia, etc., pero pueden faltar o ser muy discretos durante mucho tiempo. Las metástasis son constantes, - dice Mara<sup>ñ</sup>ón, afectando a todos los órganos de la economía, principalmente a los pulmones, simulando procesos pulmonares, bronquiales o mediastínicos, y también a los huesos, donde son causas de la típica fractura espontánea.

Hay que admitir que la primera manifestación de un cáncer pueden ser las metástasis, desviando la atención diagnóstica del médico hacia órganos distintos del tiroides mismo. En uno de los casos que Mara<sup>ñ</sup>ón (45), (I) tuvo ocasión de ver, el primer síntoma fue la aparición de un síndrome de Claudio Bernard-Horner por metástasis sobre el simpático cervical. En otro, apareció un proceso pulmonar con soplo bronquial intensísimo, dando lugar, al principio, al diagnóstico de posibles bronquiectasias; pero la inyección del bronquio con lipiodol demostró la existencia de una compresión externa que pronto se pudo relacionar con la evolución maligna de un antiguo bocio. En dos de nuestros casos, dice Mara<sup>ñ</sup>ón, hemos observado un ascenso brusco y precoz del metabolismo basal, que tendría por lo tanto un valor diagnóstico indudable. Este hecho de la elevación metabólica ha sido también descrito por otros autores e indica la existencia de procesos hipersecretores en el tejido neoplásico tiroideo.

Marine, citado por Mara<sup>~</sup>on (I), dice que la increci<sup>~</sup>on tiroidea se producir<sup>~</sup>ia s<sup>~</sup>lo en las formaciones adenomatosas, benignas o malignas, pero no en los c<sup>~</sup>nceres verdaderos. Sin embargo, las observaciones de Mara<sup>~</sup>on coinciden con las de Labb<sup>~</sup>e y Stevenin (I), y con las de Boothby (I), que en su estad<sup>~</sup>stica anterior a 1.922 encontr<sup>~</sup> en 45 casos de tumor maligno de tiroides cifras de metabolismo superiores a +20 en un 22% de los casos, y cifras entre +11 y +20, en un 9%. En cambio, hay otras estad<sup>~</sup>sticas de tumores malignos de esta gl<sup>~</sup>ndula, con un mayor predominio del hipometabolismo o de cifras normales. Con esto, concluimos los aspectos citados por Mara<sup>~</sup>on en torno al problema del c<sup>~</sup>ncer de tiroides, que como se ve, es una enfermedad que entonces era absolutamente distinta al perfil - que en el momento actual tiene, como una afecci<sup>~</sup>on relativamente frecuente y perfectamente estudiada y clasificada.

Afecciones inflamatorias.- Las afecciones inflamatorias y parasitarias del tiroides, son tambi<sup>~</sup>en citadas por Mara<sup>~</sup>on en el curso de sus trabajos (I.J.K.), (59,106) y as<sup>~</sup>i, por ejemplo, de la equinocosis tiroidea dice que es una afecci<sup>~</sup>on rara, dada la frecuencia de la hidatidosis en la especie humana y sobre todo en nuestro pa<sup>~</sup>is. La estad<sup>~</sup>stica recogida en la literatura por Wegelin se refiere s<sup>~</sup>lo a 30 casos, pero esta estad<sup>~</sup>stica no incluye los casos de Marim<sup>~</sup>on publicados en Espa<sup>~</sup>na. En aquella <sup>~</sup>epoca,

---

(I) Marine: C.R. de la Conf. Internationale du Goitre. - Bern. 1.928.

(I) Labb<sup>~</sup>e et Stevenin: Le M<sup>~</sup>etabolisme basal, Paris, 1.929.

(I) Citado por Mara<sup>~</sup>on, G.- Manual de enfermedades del tiroides, Barcelona, 1.929, p<sup>~</sup>ag. 175.

alrededor del tercer decenio de este siglo, Mara<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n solamente hab<sup>~</sup>ia visto un solo caso, pese a su enorme experiencia, y cita como patogenia, naturalmente, la v<sup>~</sup>ia hematica, como cl<sup>~</sup>nica la aparici<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n de una tumoraci<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n en regi<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n anterior del cuello sin ninguna otra trascendencia, se<sup>~</sup>ala - la posibilidad de la rotura del quiste en la tra<sup>~</sup>quea con - expuls<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n de la membrana por la tos, a veces con muerte por asfixia. El diagn<sup>~</sup>stico casi siempre es en el curso de la intervenci<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n de esta tumoraci<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n cervical o por la autopsia, siendo su tratamiento exclusivamente quir<sup>~</sup>rgico.

En cuanto al interesante cap<sup>~</sup>tulo, que luego se ha - desarrollado extraordinariamente, de las inflamaciones - del tiroides, Mara<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n hace una definici<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n conceptual de - estas, diciendo que es necesario distinguir las tiroiditis, esto es, las inflamaciones del tiroides normal, de las estrumitis, donde la inflamaci<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n sobreviene en un bocio anti<sup>~</sup>guo (I), (59). Casi siempre se trata de esta ultima variedad, ya que el tiroides normal tiene una notable resistencia frente a las infecciones, tanto en la cl<sup>~</sup>nica como experimentalmente. Sin duda, las condiciones circulatorias de la gl<sup>~</sup>ndula, y tal vez una probable acci<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n antibacteriana de la sustancia coloidea, explican tal resistencia. Sin embargo, designa a ambos procesos con la denominaci<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n gen<sup>~</sup>rica de tiroiditis. En cuanto a su clasificaci<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n, distingue tiroiditis agudas y cr<sup>~</sup>nicas y de acuerdo con De Quervain, divide las formas agudas en dos: simple y supurada. Dice que la tiroiditis aguda aparece en el curso de las diversas infecciones de estirpe aguda, como anginas, gripes, pulmon<sup>~</sup>as, tifoideas, tifus exantem<sup>~</sup>atico, erisipela, parotiditis, etc. Los traumatismos raramente suelen producir inflamaci<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n aguda de la gl<sup>~</sup>ndula y finalmente existe una - tiroiditis aguda y<sup>~</sup>dica, que aparece en el curso de los tra<sup>~</sup>

tamientos con yodo mal dirigidos.

Como causas predisponentes, influyen en ella el sexo, se presenta en gran número de mujeres, y dentro del sexo, la supresión brusca de la función menstrual en plena vida sexual y desde luego la supresión involutiva, dando lugar a los frecuentes casos de estrumitis climática.

La forma aguda supurada se produce por la intervención de diversos focos. A mi juicio, dice Mara<sup>ñ</sup>on, poseen una especial importancia patogénica los focos latentes de la cabeza, sepsis oral y faríngea sobre todo. En las formas crónicas influye la reiteración de las causas expuestas, pero además intervienen inflamaciones o infecciones de tipo crónico, como la sífilis y la tuberculosis.

Reist ha descrito una tiroiditis esclerótica consecutiva a la arteritis tiroidea. Finalmente, el alcohol y el yodo son elementos que deben ser tenidos en cuenta en la aparición de estas tiroiditis. Hay además un tipo de tiroiditis, que es la llamada crónica parasitaria, dentro del grupo de la enfermedad de Chagas (I).

Mara<sup>ñ</sup>on publica en 1.950, en el Boletín del Instituto de Patología Médica (106), una breve idea o un breve concepto sobre el problema de las tiroiditis y estrumitis, al citar la variedad climática. Dice que, en general, los libros de endocrinología conceden poca extensión al estudio de las tiroiditis y estrumitis, tema que es uno de los puntos de avance posteriores a la época de Mara<sup>ñ</sup>on.

---

(I) Chagas: Memorias del Instituto Oswaldo Cruz, 1.911, 3.

Los franceses son los que más se han preocupado de este problema, como por ejemplo Berard, cuya monografía quizá sea la más completa. Sin embargo, todos los autores están de acuerdo en una serie de puntos esenciales. Hay tiroiditis y estrumitis agudas y tiroiditis y estrumitis crónicas, que siguen a las agudas; hay además tiroiditis crónicas primitivas, tuberculosas, sifilíticas, actinomicótica, etc.; todas estas son raras, incluso las tuberculosas según su experiencia, no acorde en este punto con la de otros clínicos. Junto a ellas, dos formas de una llamada tiroiditis crónica que en realidad es un granuloma benigno del tiroides, y para algunos constituye un estado precanceroso; la llamada tiroiditis fibrosa de Riedel y la tiroiditis linfática de Hasimoto.

Las tiroiditis agudas se presentan en forma inflamatoria o en forma supurada, que generalmente sigue a la primera. Aparecen en el curso de las infecciones generales, si bien, de forma rara. Vincent supuso, y esta opinión tuvo un gran auge en la medicina francesa, que podía ser una complicación frecuente del reumatismo cardioarticular agudo, pero Marañón no lo ha comprobado casi nunca. En el sarampión, escarlatina, tifoidea, etc., puede aparecer, aunque siempre en casos raros, una tiroiditis o una estrumitis. El origen focal es el más frecuente. Mi experiencia, dice Marañón, coincide con la de otros autores, e indica que en la mayoría de las veces se trata de focos cefálicos, amigdalinos o dentarios. Otros autores citan otros focos, especialmente sépticos intratorácicos.

Todos los autores están de acuerdo en que la sintomatología de la inflamaciones tiroideas es similar. Dolor local, irradiado hacia la oreja, síntoma patognomónico, y

a veces hacia el cuello y hombro, endurecimiento de la glándula, fiebre, leucocitosis, etc. Lo que sin embargo ningún autor cita es la indudable influencia etiológica que en las tiroiditis y estrumitis tiene el climaterio; sólo en la monografía de Berard (106) encontramos la afirmación vaga de que las crisis sexuales de la mujer, como pubertad, menstruación, embarazo y climaterio, favorecen la aparición de estas inflamaciones. Sin embargo, esta coincidencia es tan grande, que creo -dice Marañón- que puede hablarse de tiroiditis, o estrumitis climatérica. En la tercera edición de su libro La Edad Crítica (106) cita ya 10 casos; después afirma haber visto 15 más, en total 25, y de las 62 tiroiditis y estrumitis de todas clases observadas en su estadística, el origen coincidente con el climaterio aparece por consiguiente en un 40% de los casos. Dos terceras partes eran mujeres portadoras de un bocio anterior, y en una tercera parte no existía bocio apreciable. La estrumitis es, por tanto, más frecuente que la tiroiditis y siempre hacemos la reserva de que en los casos diagnosticados de tiroiditis puede tratarse de estados bociosos nodulares, iniciales, no diagnosticados. La inflamación climatérica del tiroides se suele presentar coincidiendo con los primeros trastornos menstruales, y a veces después, poco más o menos en los días de la fecha menstrual. En algunas ocasiones aparece cuando han pasado los primeros meses del climaterio. Tienen un curso generalmente -

---

(106) Cit. Berard, L.: Corps Thyroïde, en Traité de Chirurgie de Le Dentu et P. Delset, Paris. B. Baillere, 1.908.

(106) Cit. Marañón, G.- La edad crítica, Espasa-Calpe, - 1.919.

benigno. Means (106) dice que según su experiencia la inflamación del tiroides no aparece nunca en bocios previamente hipertiroideos y Marañón lo ha confirmado. La patogenia de esta indudable intervención de la crisis climatérica en la inflamación del tiroides, puede explicarse suponiendo que los trastornos circulatorios y hormonales que caracterizan a la crisis favorecerían la actuación del factor infeccioso. Serían pues estos casos, un ejemplo más - de las conocidas reactivaciones de infecciones latentes - con ocasión de las crisis sexuales femeninas, en este caso el climaterio. Los estudios actuales, que demuestran la intervención de factores hormonales, hipofisarios, supra-renales, tiroideos y gonadales en la génesis de los estados inflamatorios como el reumatismo, dan de nuevo actualidad a estas viejas teorías.

Otras enfermedades tiroideas.- Entre las enfermedades raras de localización tiroidea que aparecen citadas por Marañón (I), figura el linfogranuloma tiroideo, y cita a Ziegler, que describió un caso de localización tiroidea. Sobre la actinomicosis del tiroides, afirma Marañón que él ha encontrado descritos algunos casos, bien como - localización primitiva y aislada, bien como localización dentro del cuadro de una actinomicosis generalizada y afirma que, desde el punto de vista clínico, el proceso no - muestra peculiaridad alguna (I). En el caso de Kohler, - la destrucción de la glándula dió lugar a un mixedema.

---

(106) Cit. Means, J. H.: The Thyroid and its Diseases 2<sup>a</sup> Edit., Philadelphia. Lippincot, 1.948.



Bocio y cretinismo.- En cuanto al problema del bocio y el cretinismo, quizá sea éste uno de los apartados de la patología tiroidea en el que Mara<sup>ñ</sup>ón haya vertido más de su personalidad. Conceptualmente, sitúa Mara<sup>ñ</sup>ón al bocio y al cretinismo endémicos como grados distintos de un proceso degenerativo de tipo endémico, de causa aun desconocida, que afecta a varias glándulas de secreción interna y al organismo en su totalidad, principalmente al sistema nervioso en sus tipos más graves. Por ello, en realidad el verdadero lugar de estos estudios no se encuentra en un libro de patología tiroidea, sino en los tratados de las enfermedades sociales, como la pelagra, la avitaminosis, etc. Sin embargo, el tiroides es en este caso la glándula predominantemente afectada y a veces clínicamente la única; por ésto y también por atenernos a una pauta ya clásica, estudiaremos aquí la degeneración cretínica (I).

a) Localización.- Se consideran por Mara<sup>ñ</sup>ón tres grados de degeneración cretínica: el bocio, el cretinismo y la sordomudez endémica, que Mara<sup>ñ</sup>ón estudia en conjunto, con respecto a su etiología y patogenia, pero haciendo una separación en cuanto a su clínica se refiere. Desde el punto de vista de la distribución geográfica, el bocio endémico se desarrolla en regiones montañosas, más que en las grandes alturas, en los valles hondos de las cordilleras elevadas y no hay país del globo que esté libre de esta plaga. En Europa hay abundantes focos en los Cárpatos, en las montañas de la Alemania central, los Pirineos, los

---

(I) Mara<sup>ñ</sup>ón, G.- Manual de Enfermedades del tiroides. - Barcelona, 1.929. pág. 183.

Alpes centrales, etc. Concretamente, en España existe en proporciones relativamente reducidas en comparación con - aquellos países del Centro de Europa, calculando Mara<sup>ñ</sup>ón en 1.929 que el número afectado por esta endemia es un - 0,006% de la totalidad de la población española, en total unos 10 a 15.000 casos.

Hay bocio en todas las grandes cordilleras que forman el sistema orográfico español, a saber, todas las cordilleras transversales, Pirineos, Carpetanas, Oretana, Bética y Penibética, y en las longitudinales Celtibérica; pero en una proporción diversa en general, la intensidad de la endemia disminuye de norte a Sur. Mara<sup>ñ</sup>ón ha expuesto en uno de sus libros (G), en el que ha estudiado con detalle este asunto, una serie de conceptos de los cuales no podemos hacer aquí más que un breve resumen. La endemia bociosa existe en toda la extensión de los Pirineos, desde Cataluña a Galicia, con distinta intensidad en los diferentes focos, como ocurre en todas las grandes cordilleras afectadas. Por ejemplo, en los Pirineos Catalanes - hay valles, como los de Rivas y Camprodon, con fuerte endemia bociosa y cretínica, y en cambio, en los valles de Montseny hay mucho bocio con escasísimos cretinos. No - son raros en estas regiones los sordomudos. Los Pirineos Aragoneses y Navarros, anteriormente ricos en bocio, hoy sólo conservan focos aislados y débiles. La región de - las provincias Vascongadas parece también poco afectada. En la provincia de Santander empiezan los valles fuertemente atacados, alcanzando su máximo en las montañas de Asturias y León, donde también son frecuentes los cretinos y sordomudos. Galicia también es un país de fuerte endemia. En las montañas de la provincia de Avila hay -

fuertes focos de bocio y cretinismo. Goyanes (G) los ha - descrito minuciosamente, sobre todo en los valles altos - del Alberche y el Tormes, pero en esta tierra se encuentra el foco más importante de España, el de las Hurdes (G), (28, 29, 32, 33), región situada entre la Sierra de Gata y la de Francia, entre Cáceres y Salamanca, donde la endemia alcanza a una cuarta parte de los habitantes, con una enorme - abundancia en las formas más graves de degeneración creti nica. Hay distritos hurdanos, las llamadas alquerías altas, donde la degeneración bociocretínica alcanza a la totalidad de los habitantes, constituyendo uno de los espectáculos - de miseria humana colectiva más impresionantes de cuanto - puede observar el viajero y el médico. La cordillera de - los montes de Toledo, Guadalupe, etc., está poco afectada. En la Cordillera Penibética, los núcleos más grandes se ha llan en la Alpujarra y en los montes de Ronda, pero son - discretos; en la cordillera Ibérica, la endemia se compone también de casos dispersos y no graves, salvo algún foco - aislado descrito en el Alto Maestrazgo por García Guijarro y pequeños núcleos en las Sierras del Segura y en los Mon- tes de Jaen. En cuanto a los grados de intensidad de la - endemia, dice Mara<sup>ñ</sup>ón que estos sectores bociosos no son - fijos, sino que las zonas afectadas pueden espontáneamente quedar libres, según testimonio de muchos autores. En Es- paña hay regiones en las que ha ocurrido esto con toda cla- ridad. Su estudio nos ha permitido dividir la endemia bo

---

(G) Cit. Goyanes: Sobre un foco de bocio y cretinismo en- démicos en los valles altos del Alberche y del Tormes. El Siglo Médico, núm. 3.343 a 45, 198.

(G) Cit. Mara<sup>ñ</sup>ón, G.- Informe sobre el estado sanitario de las Hurdes. La Medicina Ibero, 1.922. Mara<sup>ñ</sup>ón, G.- Etat - actuelle du probleme du goitre endemique en Espagne. Confe- rence Internationale du Goitre. Berne. 1.927.

ciosa en los siguientes grados: 1<sup>o</sup>) Focos graves bociocretínicos, esto es, poblaciones afectas de las tres formas - de la endemia, bocio, cretinismo, sordomudez, en una proporción elevada, término medio de más del 20%. 2<sup>o</sup>) Focos bociosos puros, constituidos por agrupaciones nutridas de bocios con sólo casos aislados de cretinismo. 3<sup>o</sup>) Zonas con predisposición bociosa, esto es, regiones en las que ya no existen focos de bocio, pero sí una predisposición difusa que se manifiesta por el tamaño anormal de la glándula en un tanto por ciento elevado de jóvenes, lo que Mara<sup>ñ</sup>ón cita como cuello tiroideo, y por la frecuencia con que las causas ocasionales dan lugar a la aparición de un bocio - propiamente dicho. En estas fases finales de la endemia, dice Mara<sup>ñ</sup>ón, los casos de bocio aparecen tanto en las - clases acomodadas como en las pobres, y no preferentemente en las pobres como cuando la endemia está en auge. - Anota, por fin, que esta predisposición bociosa se conserva durante muchas generaciones, aun habiendo desaparecido los factores etiológicos endémicos y aun habiendo alejado al individuo de su país natal.

b) Factor hídrico. - Entre los factores que cita Mara<sup>ñ</sup>ón al ocuparse de la etiología y la patogenia, dice que las observaciones antiguas apoyaban ya la teoría hídrica del bocio, pero principalmente desde los trabajos experimentales de Bircher (I), se considera probable que el - agua juegue un papel importante como productora o portadora de los gérmenes del bocio. Los argumentos fundamenta

---

(I) Bircher, citado por Mara<sup>ñ</sup>ón, G. - Manual de Enfermedades del Tiroides, Barcelona, 1.929, pág. 187.

tales son la desaparición del cretinismo, y después del bocio, en las comarcas afectadas, sin más que cerrar las fuentes sospechosas, y la producción experimental del bocio en animales, caballos, perros, monos y ratas dándoles de beber el agua bociógena. La importancia práctica de lo primero, es incalculable; gracias a los experimentos de Bircher (G), y sin más que suprimir el agua peligrosa, se han amortiguado las endemias en diversos puntos de diferentes países y aunque no se han confirmado en absoluto los resultados de este autor, estos datos obligan a admitir que el agua interviene en la endemia estrumígena.

Otro aspecto interesante es que no hay acuerdo entre los autores, sobre cuál será la naturaleza del agente estrumígeno al que el agua potable sirve de vehículo. La mayoría de los autores suponen, con Bircher, que no es un agente vivo el causante, sino una toxina orgánica, que se destruye por el calor a más de 70 grados y no pasa por el filtro de Berkefeld ni por el dializador. Se ha supuesto también, que el origen de estas toxinas estaría en la constitución geológica de los terrenos. Los que originarían el bocio son los yacimientos marinos de la época paleozaica y los de la edad terciaria, mientras que los terrenos constituidos por las rocas eruptivas, los sedimentos urásicos, y sobre todo los yacimientos fluviales, serían absolutamente inocentes. Esta teoría, defendida por Bircher padre e hijo, es compartida con más o menos restricciones por otros autores, pero varios datos recogidos recientemente quitan mucho valor a la teoría geo-

---

(G) Cit. Bircher: Die Kropfffrage. Schweiz m. Woch. 1.927, núm. 34.

lógica del bocio. Citaremos sólo el hecho de que al existir bocio en las islas Azores, de formación basáltica y de lava, esta teoría se defiende mal. Las investigaciones de Goyanes, en España, son también adversas a la hipótesis telúrica (G).

c) Factor infeccioso.— En 1.927 adquirió una nueva - importancia la teoría infecciosa del bocio. Es cierto que Kolle no logró obtener ningún dato definitivo de las numerosas investigaciones bacteriológicas que llevó a cabo con aguas estrumígenas, pero un gran número de hechos publicados (I) parecen indicar que en la formación, propagación y desaparición de las endemias de bocio, interviene - un agente infeccioso desconocido, transmitido por las aguas y por otros mecanismos, persona a persona o mediante objetos contaminados por las deyecciones.

Los concienzudos trabajos de Mac Carrison en la India (I), suponen que el agente estrumígeno se encuentra en las heces de los portadores del bocio. Estos trabajos han logrado un número de partidarios enorme en el tercer decenio

---

(G) Cit. Bircher: Zur Pathogenese der Cretinischen Degeneration, Berlin, 1.908.

(I) Cit. Mac Carrison: The Thyroid Gland. London, 1.917.  
Mac. Carrison: The Etiology of endemic Goiter, London, 1.918.

Messerli: Etiologie du goitre endemique. Thèse de Lausanne, 1.913.

Taussig: Kropf und Kretinismus, Jena, 1.912.

Grassi: Sulla etiologia del Gozismo; Roma, 1.914.

del siglo. Según estas ideas, la falta de higiene tendría una gran importancia en la génesis de la endemia. La teoría que últimamente ha alcanzado mayor difusión y valoración práctica, es la que atribuye el bocio endémico a una insuficiencia del yodo ingerido por la alimentación. Los alimentos, las bebidas, los condimentos y sobre todo la sal, e incluso la pobreza de yodo del aire atmosférico, también podrían influir.

d) Factor yódico.— Ya hemos indicado en la parte general la importancia que seguramente tiene el tiroides en el metabolismo del yodo, de suerte que teóricamente esta hipótesis tiene una justificación, que ha recibido su contrapueba en el hecho de que, en efecto, en las regiones bociosas la cantidad de yodo ingerido era menor que en las regiones no bociosas; y sobre todo, en los buenos resultados logrados en algunas de estas regiones, tratando la endemia por la administración prolongada de yodo. Este tratamiento, inaugurado hace muchos años por Baillarger, ha adquirido últimamente, dice Marañón, un gran desarrollo en Suiza, donde ha sido aplicado principalmente en forma de sal yodada, que se reparte gratuitamente a los habitantes de las regiones endémicas. En España, Vidal Jordana ha realizado ensayos de este género en las Hurdes (\*). Los resultados logrados son casi unánimemente favorables, por lo que, en

---

(\*) Vidal Jordana: La profilaxia del bocio endémico por el yodo y su aplicación en Las Hurdes. Archivos españoles de Endocrinología y Nutrición. Vol. I. 1.924.

Vidal Jordana: El bocio en Las Hurdes. Archivos españoles de Endocrinología y Nutrición. 1.927.

conclusión, puede tenerse por cierto que la escasez de yodo ingerido es un factor, aunque no toda la causa, en la patogenia del bocio y cretinismo endémicos.

Podría, pues, agruparse esta endemia con las enfermedades por carencia, en este caso, carencia yódica, bien estudiadas. Sin embargo, continua Marañón, a nuestro juicio - la escasez de yodo no explica toda la patogenia del bocio. El estudio detallado de los focos, nos enseña que la enfermedad está muy ligada a las condiciones de miseria y aislamiento en que viven los atacados. Berard y Grassi han insistido mucho sobre este punto; el hecho es que, dentro de una región estrumosa, el bocio aparece en los más pobres y respeta a las personas acomodadas, a pesar de vivir en las mismas condiciones telúricas, atmosféricas o hídricas, y - sobre todo es expresivo el hecho, muy neto en España, de - que el bocio desaparece espontáneamente a medida que se multiplican los medios de comunicación, cesando con ello - el aislamiento y mejorando la alimentación y la higiene general.

A nuestro juicio, insiste Marañón, la falta de yodo no puede explicar todo esto; es muy probable que intervengan otros factores hipoalimenticios que priven a las glándulas endocrinas del material protéínico necesario para la elaboración de sus hormonas respectivas. En este sentido, los casos de degeneración cretínica se podrían equiparar a las formas de retraso de crecimiento obtenidas experimentalmente en los animales, por la alimentación privada de ciertos núcleos proteicos, y también a la pelagra, enfermedad por carencia, de distribución muy semejante al bocio.

e) Factor social. - El estudio clínico del problema del



bocio nos inclina cada vez más, dice Mara<sup>~</sup>ñon, a pensar en la hipótesis que emitimos ya hace muchos años, y que ahora sostiene en un libro publicado con el título de Bocio y cretinismo en España (G), cuya abundancia de argumentos no podemos citar aquí por su extensión. Subraya sin embargo Mara<sup>~</sup>ñon, e insiste en ello, en que para él, la degeneración cretínica está íntimamente ligada a las condiciones de la vida de los valles altos, de las grandes cordilleras. Cualquiera que sea la causa específica, si la hay, es seguro que intervienen primordialmente en la producción de la endemia los factores ligados a la miseria y al aislamiento en que se desarrolla la vida de estos valles. De estos factores, hay uno bien conocido, la escasez de yodo, pero es muy probable que intervengan otros de tipo hipoalimenticio, que permitan equiparar esta enfermedad a lo que nosotros conocemos con el nombre de procesos carenciales.

Por fin, entre estos factores de tipo social, todos los autores dan una gran importancia a la consanguinidad, relacionada también con el aislamiento. Es indudable que las formas más graves de la endemia, cretinismo y sordomudez, se engendran en gran parte a favor de la herencia consanguínea. El cruce con gentes diversas que sobreviene al cesar el aislamiento, influye por ello de un modo inmediato en la desaparición de estas formas graves.

Más adelante, en 1.930 (61), sus ideas sobre este problema las expresaba así: para comprender el conjunto de la patogenia del bocio endémico se debe partir del siguiente hecho: el bocio no es una afección exclusiva de los países endémicos, sino un fenómeno patológico que se observa en todas partes, en todos los climas, bajo todas las condiciones de vida, unas veces en forma esporádica y otras en

forma endémica, pero se trata siempre de la misma afección. Las circunstancias que determinan el bocio endémico no son, pues, exclusivas de los países bociosos; lo que ocurre, es que existen en éstos de un modo más intenso y persistente que en los no bociosos. Ni clínica ni anatomopatológica- mente hay diferencias esenciales entre ambos tipos de proceso, bocio esporádico o endémico, diferenciándose tan sólo en su epidemiología, y aún en ésta hay gradaciones insensibles entre los países fuertemente afectados por la endemia, aquellos otros en que ésta ha desaparecido, subsistiendo só lo una difusa predisposición que se manifiesta por la aparición de numerosos casos aislados, y por fin, en los países ajenos a la zona bociosa, en los que la enfermedad aparece de raro en raro. Pero aun en esta última categoría de bocios, los más estrictamente esporádicos, es fácil comprobar, como el autor ha podido observar, que no rara vez existe en su ascendencia alguna persona procedente de regiones bociosas, que seguramente transmitió la predisposición que motivos ocasionales, que luego enumeraremos, se encargan de poner de manifiesto. El tiroides ejerce normalmente una importante y compleja función en el organismo, en colaboración con otras glándulas de secreción interna, pero en primera línea regula el metabolismo celular, el crecimiento y las líneas distintas fases de la evolución sexual. Todas estas funciones las ejerce mediante una secreción interna rica en yodo y que se elabora a partir de ciertos aminoácidos. La complejidad de estas funciones, y la necesidad de adaptarlas a las distintas fases de la vida normal y patológica, infecciones, accidentes sexuales, estados nerviosos, vida difícil y no higiénica, etc., hace que sea un órgano extremadamente plástico, de capacidad funcional amplia y, por tanto, susceptible, ante el contragolpe de estas diversas

condiciones etiológicas cuando tienen suficiente intensidad y duración, de sobrepasar el tono funcional normal de la glándula.

Cada uno de los factores citados, puede obrar predominantemente, dando lugar al mismo síndrome bocioso. En unos casos y regiones la causa principal sería la carencia de yodo, en otros, los agentes infecciosos y en otros los factores desnutritivos. Así se explica que en cada zona - o grupo de zonas, la patogenia y epidemiología sean aparentemente distintas. Sin embargo, sirviendo de fondo a todas las posibles patogenias del bocio endémico, encontramos siempre un hecho constante, sin el cual la endemia no existe, la alimentación insuficiente y la miseria general (61), (G), (I).

Anatomía patológica del bocio endémico.- Marañón había ya expuesto en los capítulos anteriores, que en la actualidad se admiten dos tipos fundamentales de bocio, en general, el nodular y el difuso. Esto mismo es aplicable al bocio endémico. Recordemos que el nodular es una hiperplasia adenomatosa de ciertos nódulos que presentan todos los tiroides; estos nódulos, más o menos desenvueltos, se aislan del resto del parénquima. El bocio difuso, sin embargo, se forma no por crecimiento adenomatoso, sino por hipertrofia verdadera de todo el parénquima tiroideo, con neoformación de vesículas y acúmulos de coloides en su interior. Estas formas típicas e iniciales pueden sufrir - después transformaciones degenerativas, ya sea por exagerada producción uniforme del coloide, bocio coloideo difuso, ya sea por fusión quística de varias vesículas coloides, bocio coloideo quístico, ya por proliferación del tejido conjuntivo intersticial, bocio fibroso, y aun por de

generación calcárea de ciertos nódulos del parénquima, bocio-calcáreo. El llamado bocio vascular se forma por el desarrollo importante de los elementos vasculares del tiroides; ya hemos citado su importancia en el hipertiroidismo

En un mismo tiroides se pueden encontrar zonas de distintos tipos degenerativos.

Clínica.- Junto a los síntomas clínicos de este tipo de bocio endémico, los síntomas anatómicos en nada difieren de lo muy repetido aquí: el factor tumoración o la presencia de lo que Marañón denominaba cuello tiroideo. Unas veces, el bocio no compromete a los órganos vecinos, pero otras el tumor crece hacia los órganos del cuello, produciendo síntomas de compresión traqueal, esofágica, nerviosa o vascular, cuya descripción omitimos. Es de advertir que la importancia de estos síntomas de compresión, no guarda a veces relación con el tamaño del bocio. Bocios muy voluminosos se toleran perfectamente y otros, mucho más pequeños pero de crecimiento centrípeto, determinan todo género de molestias.

Los bocios aberrantes dan síntomas muy diferentes, que sería complejo narrar aquí, por la extensión de lo ya citado y por tratarse, sobre todo, de procesos excepcionales, que presentan la sintomatología de un tumor expansivo en cualquiera de los lugares en los que asienten. Por su frecuencia, es importantes citar los bocios cervicotorácicos o retroesternales, o los genuinos bocios plongeant. Los síntomas del bocio retroesternal son los de cualquier otra tumoración del mediastino superior. En cuanto a los síntomas funcionales, faltan muchas veces; es decir, generalmen

te no hay indicios ni de hipertiroideos, ni de hipotiroideos. Se trata, generalmente, de bocios eutiroideos, pero en otras ocasiones la función tiroidea se altera, apareciendo síntomas leves, ya sean hipotiroideos, piel seca, tendencia a la obesidad, sensación de frío, alteraciones menstruales, cefáleas, etc., ya sean hipertiroideos, sensación de calor, sudores, pulso frecuente, etc. Muy frecuentemente, en los casos de bocio endémico se inician ya los síntomas del cretinismo que se estudiará después. No son éstos estados separados netamente, sino gradualmente transiciones del mismo proceso degenerativo de que ya habló antes Mara<sup>~</sup>ón.

Cretinismo endémico.- Sobre el cretinismo endémico, Mara<sup>~</sup>ón opina que en algunos países de Europa llegó a ser en su época, primer decenio de este siglo, un problema social verdaderamente importante. En Austria, en 1.907, había 17.286 cretinos filiados; en Francia, en el año 1.873, 120.000 cretinos; en España es relativamente raro, pero sobre todo no tenemos estadísticas (I).

a) Anatomía Patológica.- La lesión del tiroides es constante y en un 83% de los casos se trata de un bocio degenerativo. Con menos frecuencia hay atrofia de la glándula. Otras estadísticas distintas a las citadas, que son de Ewald (I), dan un 50% de cretinismo endémico sin bocio y un 50% de cretinismo endémico con bocio. En general, -

---

(I) Mara<sup>~</sup>ón, G.- Manual de enfermedades del tiroides, Barcelona, 1.929, pág. 195.

(I) Ewald: Die Erkrankungen der Schilddrüse. (2. Auf.) - Wien, 1.909.

se encuentran porciones de parénquima sano y nódulos adeno<sup>u</sup>matosos parenquimatosos sin sustancia coloide; es importan<sup>te</sup> hacer notar el gran número de lesiones hipofisarias que encontramos aquí. Mara<sup>ñ</sup>ón, citando a Schonemann, acepta - una frecuencia del 75% en el cretinismo endémico. Las le<sup>s</sup>iones todas ellas, son de cariz hipofuncional. Pero además de las lesiones hipofisarias, se han descrito también lesio<sup>ne</sup>s suprarrenales y lesiones genitales, así como del timo. El hecho es que el cretinismo debe de enfocarse como una - lesión pluriglandular y no solamente tiroidea, aunque el - tiroides tiene un papel preponderante. Solamente así se - explica, dice Mara<sup>ñ</sup>ón, la complejidad del cuadro clínico - presente. La causa del cretinismo, cualquiera que sea, - afecta al sistema glandular en su totalidad; por lo tanto, en el sistema nervioso central se describen diversos tipos de lesiones como hidrocefalía, meningitis, alteraciones de generativas histológicas diversas, microcefalía, etc.

b) Clínica. - Dentro de la endemia bociosa, Mara<sup>ñ</sup>ón ha<sup>ce</sup> una clasificación, ya aludida, diciendo que existe un - primer grado que es el bocio, una lesión de preferente lo<sup>ca</sup>lización tiroidea; en el segundo grado hay un cretinismo con una lesión preferentemente pluriglandular y en el ter<sup>ce</sup>ro existe ya la sordomudez, que es una lesión preferente<sup>me</sup>nte nerviosa.

No deseo citar aquí descripciones clínicas que, por - supuesto, corresponden a un gran número de las hechas por muy diversos autores y que no arrojan en absoluto ninguna personalidad sobre el trabajo de Mara<sup>ñ</sup>ón. En este senti<sup>do</sup>, lo que sí es interesante es la experiencia de Mara<sup>ñ</sup>ón al recoger en un trabajo excelente la disociación entre -

los signos genitales y sexuales que presentan estos cretinos (123, 115), (G). En general, la mayor parte de los autores aceptan la existencia de una hipogenitosomía, de una falta de desarrollo genital y de una perturbación de este funcionalismo. Mara<sup>~</sup>ñon, estudiando diversos tipos de cretinos en su clínica, llega a la conclusión de que este falso desarrollo es más bien un desarrollo tardío. La pubertad puede presentarse en estos enfermos alrededor de los 20 años, pero después pueden adquirir por completo un desarrollo normal de su actividad y de su anatomía genitales y hasta tal punto, que describe en una serie de trabajos la macrogenitosomía en algunos de estos casos, sobre todo macropenesomía, y cita además la posibilidad o la existencia ya descrita por algunos otros autores, de las auténticas tormentas sexuales desarrolladas en el seno de los asilos que existían en aquella época para la recogida y protección del cretino (123, 115).

Sordomudez epidémica.— Para Mara<sup>~</sup>ñon (I), la endemia estrumígena describe tres círculos: uno muy amplio, formado por el bocio, dentro del cual, cuando la endemia se hace muy intensa, aparece el cretinismo, y dentro de éste todavía, si es suficientemente grave, la sordomudez. En nuestro país, este cuadro es muy raro. Se presenta, ya acompañando a los casos de cretinismo que acabamos de describir, ya en individuos con pocos síntomas cretínicos.

---

(G) Mara<sup>~</sup>ñon, G.— El bocio y el cretinismo. Estudio sobre la epidemiología española y la patogenia de esta enfermedad. Madrid, 1.927.

(I) Mara<sup>~</sup>ñon, G.— Manual de enfermedades del tiroides. Barcelona, 1.929, pág. 201.

El autor hace notar que en los países con degeneración estrumígena en vías de regresión, se observan aún después - de muchos años de desaparecidas las formas de círculo ancho, sin embargo, persistencias de formas aisladas, como último final eslabón de la regresión, de los casos de sordomudez.



SENTIDO DEFENSIVO DE ALGUNAS ENFERMEDADES TIROIDEAS:

Antes de pasar a ocuparnos de los aspectos particulares para Marañón, en el terreno de la terapéutica, queremos citar aquí un concepto que nuestro autor defiende con especial interés y carácter personal, cual es el sentido defensivo de algunas enfermedades tiroideas.

En una conferencia pronunciada por Marañón en el año - 1.954 en Granada, que aparece publicada en La Actualidad Médica (122), hace un resumen que podemos considerar como final, puesto que a lo largo de la bibliografía de sus trabajos se ocupa con frecuencia, desde muy inicialmente, de este problema (111,112), sobre el sentido defensivo de algunas enfermedades tiroideas. En resumen, en esta conferencia dice que nos encontramos, en este año 1.954, frente a las modernas ideas que se inician con Selye, piedra de escándalo de la medicina contemporánea, porque quizá no hay en nuestra ciencia en el momento actual ningún hombre que concite sobre él ni tantos elogios ni tan severas críticas. Si fuera oportuno detenerse en este punto, Marañón dice que tal vez sea digno de ambos, pero como siempre, es más eficaz atenerse sólo a los elogios: así es de alabar que ha insistido en un hecho evidente, pero olvidado de los médicos, al decir que en el organismo, al lado de las reacciones específicas contra las infecciones y contra las intoxicaciones, existe otro sólido sistema de defensas genéricas, las cuales se localizan de preferencia, según numerosas experiencias, en las glándulas de secreción interna, principalmente en la prehipófisis y en la corteza suprarrenal. La concepción de Selye presenta para Marañón una objeción importante, y es localizar los procesos de-

fensivos del organismo en esas dos glándulas. ¿Por qué, - se pregunta Marañón, esa limitación?. ¿Por qué otras glán - dulas de acción general, como el tiroides, no han de inter - venir en este proceso?. Cuando el lóbulo anterior de la - hipófisis entra en juego, sabemos todos que segrega en efec - to la hormona corticotropa, que pone a su vez en marcha las poderosas hormonas suprarrenales. Pero la prehipófisis se - grega también otras hormonas que actúan sobre distintas - glándulas de secreción interna, cuya reacción, en trances dramáticos de la vida, es de conocimiento clásico. Por - ejemplo, en una muchacha joven que sufre una infección - cualquiera, las reglas desaparecen, y esto ocurre porque su hipófisis inhibe la función del ovario, que es una fun - ción de lujo, cuya supresión contribuye a la defensa del organismo afectado; y además la hipófisis excita o frena a su hormona tirotrópica y produce reacciones de hipertiroi - dismo o hipotiroidismo, que como ahora veremos cumplen un papel defensivo, a veces de importancia vital.

Estas reacciones tiroideas, según Marañón, no son siem - pre advertidas ni bien interpretadas. El problema de la - acción defensiva del tiroides, planteado experimentalmente hace muchos años por Cannon, por Houssay (\*) y por otros - investigadores que actualmente trabajan en el Instituto de Endocrinología Experimental, como Zamorano y Leonor Loren - zo, es sin embargo en el terreno clínico donde alcanza su máxima claridad y su poder demostrativo. Lo ilustra con - algunos ejemplos tomados, según él, de cuatro sectores im -

---

(\*) Houssay y Sordelle: Tiroides e inmunidad, Madrid, 1.924.

portantes de la patología, como son las enfermedades circulatorias, las metabólicas, las nerviosas y las infecciosas.

Entre las enfermedades circulatorias recuerda una que todavía en aquella época, 1.954, tiene un aire de misterio: la taquicardia paroxística. Es una enfermedad que acaece - generalmente en personas jóvenes, con frecuencia mujeres, cuya impresionante sintomatología no hace falta recordar. Los médicos no sabemos por qué explota la larga y dura palpitación, ni tampoco por qué desaparece. Cuando el ataque está en marcha, apretamos en el cuello de la paciente, le sometemos a otras maniobras, se le dan tónicos circulatorios, nerviosos o calmantes, no se sabe en realidad qué - hacer. Al cabo de un cierto tiempo, el ataque se extingue y nos quedamos sin saber si ha sido nuestro esfuerzo terapéutico o la espontaneidad, lo que ha resuelto el problema. Pero en esta taquicardia paroxística hay dos hechos - interesantes; uno que el autor ha observado y en ninguna - parte ha leído, es que si el enfermo con taquicardia paroxística se hace mixedematoso, y lo ha visto en tres ocasiones, la taquicardia paroxística desaparece, se cura. Si - es tratado con tiroxina, desaparece el mixedema, pero asistimos a la vuelta de las taquicardias. De igual forma, - esta enfermedad desaparece con gran frecuencia por la extinción espontánea fisiológica, en la senilidad, de la - función tiroidea. Llama la atención Maraño sobre un hecho que quizá esté dotado de una gran intuición, cual es que la vida humana, en su fase de declinación, está en - buena parte influida por la realidad de dicha extinción - involutiva de la función tiroidea. Los médicos, dice, no nos damos cuenta de ella porque tenemos el prejuicio de - que insuficiencia tiroidea es lo mismo que mixedema, esto es, que el hipotiroidismo es necesariamente un enfermo gor-

do, edematoso, que se va durmiendo por todas partes, que apenas puede hablar, que nunca entra en calor, y estos - son desde luego los síntomas de algunas formas del mixedema grave en los jóvenes y en los adultos, la imagen que reproducen los tratados de medicina y que se fija en la mente del médico e impide pensar en todas las otras formas de hipotiroidismo sin mixedema, que son las más numerosas. Pues bien, la extinción tiroidea fisiológica ocurre en los períodos involutivos de todos los seres humanos, es del orden de las que se desarrollan sin ninguna espectacular sin tomatología y, desde luego, sin mixedema. El hombre o la mujer senil, pueden estar flacos; pero en ellos baja significativamente el tono general de sus reacciones vegetativas y psíquicas y su vitalidad general. Si hacemos las oportunas investigaciones complementarias, encontramos en ellos tres datos típicos de la insuficiencia tiroidea. En primer lugar, la disminución de un 25% del metabolismo ba sal; luego, el aumento de la colesterina en la sangre, que Marañón fue el primero en hacer notar, y finalmente la disminución del yodo en la sangre. Estos tres fenómenos, sobre todo los dos primeros, son típicos de insuficiencia - tiroidea involutiva, cuya participación en la fisiopatología de la vejez es extraordinaria.

El segundo capítulo es el de la protección tiroidea de las enfermedades metabólicas. Marañón comenta el problema de la diabetes y la gota, y dice que todos los clínicos - tienen copiosa experiencia de los diabéticos y de la eterna lucha entre el riguroso científicismo médico y el empirismo del paciente, sobre todo en lo que se refiere a la alimentación; empirismo que, en no pocas ocasiones, tenemos que acabar confesando que conduce, inclusive, a mejor resultado que nuestra ciencia. En esta lucha, el diabéti

co puede vivir muchos años, muchos más desde el hallazgo de la insulina, pero sólo en corto número de casos se cura la diabetes. Pues bien, esta espontánea o casi espontánea curación de la diabetes, se produce en dos circunstancias; la primera, cuando el diabético se hace muy viejo. Todos hemos visto, dice Mara<sup>~</sup>ñon, diabéticos de toda la vida, en los que al llegar la ancianidad, su glucosuria empieza a disminuir, e inclusive puede llegar a desaparecer, y viven los últimos 10 ó 15 años de su senectud sin diabetes, a pesar de no hacer tratamiento alguno. Esto sucede porque se ha producido la insuficiencia tiroidea fisiológica involutiva, de la que antes se ha hecho mención, a favor de la cual se atenda o cura la diabetes.

La segunda ocasión en que se observan curaciones espontáneas del proceso diabético, es tras la aparición del mixedema franco patológico, cualquiera que sea la edad del enfermo, pero muy significativamente si es joven. Falta, en su hermoso libro sobre la diabetes, fue el primero que llamó la atención sobre este hecho, que hay que añadir que es rarísimo. Como ya habían señalado los antiguos, la coincidencia de mixedema y diabetes es una forma excepcional. Con respecto al problema de la gota, cita Mara<sup>~</sup>ñon que la asociación de hipotiroidismo y gota es relativamente frecuente, pero que esta gota se agrava extraordinariamente cuando pretendemos curar el hipotiroidismo (112,122) (86).

Respecto a la acción defensiva del tiroides en patología nerviosa, cita Mara<sup>~</sup>ñon la opinión de algunos psiquiatras ingleses que han publicado importantes observaciones referentes a la frecuencia con que los dementes y los simples neuróticos graves, cuando empiezan a hacerse

viejos, presentan signos leves de insuficiencia tiroidea, o bien un mixedema. Nosotros, dice Marañón, lo habíamos comprobado desde largo tiempo atrás. Se trata de la insuficiencia tiroidea fisiológica de la senectud, que en estos casos se puede evidenciar con especial claridad; pero así como los psiquiatras ingleses creen que este mixedema es una complicación que hay que curar, Marañón afirma que no hay que tocarla, o a lo sumo hacerlo levemente, porque es una vez más un proceso defensivo que alivia la agitación, la ansiedad o el insomnio de estos pacientes (112).

Finalmente, Marañón hace algunas referencias al problema de las infecciones y la reacción tiroidea de adaptación. No se trata de un problema reciente, sino ya viejo; existen muchos libros y muchos artículos que tratan de ello; quizá uno de los más antiguos es el de Houssay, que fue el primero que publicó sobre el tema (\*). Yo mismo he publicado no pocas páginas dedicadas al estudio de este problema, dice Marañón (111,112) (86). En 1.954, - por lo tanto casi al final de la vida intelectual y activa de Marañón, Koch y Kauffmann (\*), publicaban una monografía excelente, en la que resumen todos los datos clínicos y experimentales y aportan unos muy significativos. - El hecho central no se puede discutir; cuando en un organismo existe una insuficiencia tiroidea, las infecciones evolucionan de una manera notoriamente benigna, es más, los individuos que tienen insuficiencia tiroidea poseen

---

(\*) Houssay y Sordelli: Tiroides e inmunidad. Madrid, - 1.924.

(\*) Koch y Kaufmann, citados por Marañón, G.- El sentido defensivo de algunas enfermedades tiroideas, Actualidad Médica, Granada, Junio, 1.954.

un estado de resistencia a contraer infecciones. Hace ya años, en el extenso material de los enfermos de Mara<sup>~</sup>ñon - con hipotiroidismo, demostró que en los niños con este - trastorno que habían llegado a la época de la pubertad, - la proporción de los que padecían enfermedades de la infan~cia era sólo del 16%, en tanto que los niños normales ha~bían padecido estas infecciones en un 46%. La diferencia es harto notoria, y permite asegurar que la insuficiencia tiroidea crea una resistencia frente al asedio de la pato~logía infecciosa en los primeros años de la vida. Hay - otros muchos datos en el mismo sentido, pero me voy a limi~tar, porque son los más expresivos, dice Mara<sup>~</sup>ñon, a los - que ata<sup>~</sup>ñen a la tuberculosis (111) (88). La influencia de~fensiva de la insuficiencia tiroidea ante la evolución de la tuberculosis es cierta, y se funda en hechos importan~tes; por ejemplo, en los países donde hay una endemia bo~ciosa y donde, por tanto, prácticamente todos los habitan~tes padecen un cierto grado de insuficiencia tiroidea, la tuberculosis es poco frecuente y además benigna. Este he~cho ya había sido observado por los grandes de la primera época de la endocrinología como De Quervain (\*) o Kocher (\*), y figura como dato definitivo en algunos libros, co~mo por ejemplo el de Rolleston que, a juicio de Mara<sup>~</sup>ñon, es el tratado más permanente y por lo tanto el mejor, de cuantos se han publicado sobre Endocrinología. También - es importante, por el gran acopio de datos sobre la tuber~culosis en las regiones bociosas de los Alpes, la tesis -

---

(\*) De Quervain: Contribución al conocimiento del cuadro clínico del cretinismo endémico. Libro homenaje a - Mara<sup>~</sup>ñon, 1.929.

(\*) Kocher, Th.- Kropf (Spez, Pathol. und Therap.) Kraus und Brugsch, Berlín, 1.919.

publicada en Ginebra por Couleaud el año 1.921. En los - países con endemia cretínica, los pobres habitantes sufren de toda clase de miserias pero padecen moderadamente de - la tuberculosis, a pesar de que comen mal y viven en condiciones miserables.

Marañón mismo confirmó este hecho en sus estudios en el tremendo foco cretínico de las Hurdes (29,32,33) y esto es tan llamativo, que a mediados del siglo pasado los médicos de las ciudades del centro de Europa enviaban a - los tuberculosos no a los climas de altura, pues entonces se ignoraba la posible acción favorable de tales o cuales agentes climatológicos, sino precisamente a las regiones bociosas de Suiza, de Italia o de Austria, que se vieron súbitamente pobladas por los tísicos de Viena, de Berlín o de París. Todavía recuerda Mara<sup>ñ</sup>ón en una de las exposiciones de pintura de principios de siglo en París, siendo él estudiante, un cuadro muy del gusto de la época, en el que se veía a un tísico envuelto en mantas, en un establo junto a la vaca, hablando con un cretino de los que poblaban el paisaje montañoso que se veía a través de la puerta. El pobre tísico no podía imaginar que para curarse se hubiera tenido que hacerse cretino previamente.

En el estado opuesto al hipotiroidismo es, por el contrario, excesivamente frecuente el hallazgo de la tuberculosis, si bien casi siempre se trata de una tuberculosis benigna (66). Concluye Mara<sup>ñ</sup>ón el tema, diciendo que parece, pues, deducible de los datos extractados y reducidos que hemos expuesto, la conferencia es mucho más extensa, que en el sistema de defensas genéricas del organismo, frente a las agresiones del medio debe colocarse a la insuficiencia tiroidea, como hecho importante que, al reba-



jar el tono vegetativo del organismo, y particularmente el metabolismo, con todo lo que esto representa en el juego metabólico y enzimático, crea un estado poco favorable para la evolución nociva de varios grupos de fenómenos patológicos, como son los citados circulatorios, metabólicos, neuropsíquicos e infecciosos. Este hipotiroidismo defensivo se demuestra clínicamente por hechos mucho más llamativos que los que atañen a la reacción hipófiso-cortical estudiada por Selye como el sistema de adaptación y defensa. Recientemente, dice, el mismo Selye ha reconocido a la actividad tiroidea como uno de los elementos de su concepción del síndrome de adaptación, coincidiendo en cuanto acabo de exponer. Muchas formas de hipotiroidismo forman parte de lo que Marañón ha llamado enfermedades respetables, es decir, enfermedades que no se deben tratar. Es un concepto que ahora nace y que en el futuro modificará venturosamente la actitud del médico, cuando va a la clínica a cazar enfermedades, a aniquilarlas o a aplastarlas, sean las que sean, olvidando que muchas son reacciones defensivas, que es necesario cuidar, encauzar, e inclusive aun, fomentar (122).

## T E R A P E U T I C A

I) Terapia general.-- Marañón, en su libro Nuevos problemas clínicos de las secreciones internas, Madrid 1.940 (M), sienta unos principios generales para todos los tratamientos endocrinos, subdividiéndolos en una serie de apartados:

a) Tratamiento profiláctico.- Tiene aplicación tan sólo en algunas enfermedades endocrinas y metabólicas como, referidas al tiroides, en el bocio endémico, en que las terapias actuales se plantean exclusivamente en este sentido: cegar los manantiales de aguas bociógenas; sustituir la sal común por otra rica en yodo; aumentar las comunicaciones y las relaciones sociales de los pueblos afectados por la endemia y modificar el régimen alimenticio habitual, en el sentido de aumentar las proteínas de origen animal.

b) Tratamiento etiológico.- No hay que insistir sobre su importancia teórica. Desgraciadamente, en endocrinología rara vez hay ocasión de realizar el tratamiento ideal. Sin embargo, todos hemos visto la curación de enfermedades sifilíticas de la hipófisis, del tiroides, de las suprarrenales, etc. Prácticamente, la sífilis era la circunstancia más favorable para el tratamiento etiológico endocrino, seguida de cerca por las lesiones tuberculosas.

c) Opoterapia y hormonoterapia.- La opoterapia se -- puede hacer por los métodos siguientes:

1) La ingesta de los órganos endocrinos, terapia hoy absolutamente en desuso.

2) Extractos totales de órgano (opoterapia propiamente dicha). Los preparados obtenidos por simple expresión de los órganos endocrinos, o su preparación mediante extracciones groseras con glicerina, alcohol, etc., o por desecación de los parénquimas, método de elección durante mucho tiempo para los tratamientos endocrinos.

3) Suero de sangre eferente de las glándulas. Aisladamente, se han hecho intentos de este tratamiento, suponiendo que esta sangre sería rica en hormonas.

4) Sustancias de acción hormonal extraídas de orina o de otros humores.

5) Hormonas aisladas. El aislamiento se hace, ya por extracción de los órganos o bien por preparación sintética.

Durante largo tiempo se ha tenido la idea de que la hormonoterapia representaba el ideal del tratamiento endocrino, constituyendo una superación respecto a la opoterapia. Hoy, dice Marañón, no podemos seguir afirmándolo con la misma seguridad. Al menos en este momento, varias de estas hormonas no tienen más que una acción parcial - que no sustituye a la totalidad del déficit glandular. Esto explica el fracaso de algunos tratamientos.

Los productos hormonales, cualquiera que sea su categoría, actúan de diversos modos, que enumeramos a continuación.

5.1.) Acción sustitutiva, que es la habitual, es decir, la suplencia de las hormonas que la glándula lesionada es incapaz de fabricar, por las hormonas terapéuticas.

5.2.) Acción excitante, que muchos autores han negado, pero que todo clínico de alguna experiencia tiene que admitir, pues son frecuentes los casos de las insuficiencias glandulares en los que a medida que se avanza en el tratamiento, la dosis necesaria para mantener el equilibrio es cada vez más pequeña; este hecho es particularmente notable en la terapia tiroidea.

5.3.) Acción antiglandular de la opoterapia. Algunas hormonas ejercen una acción de freno sobre otras glándulas, una acción, diríamos, verdaderamente antiglandular.

5.4.) Acción sensibilizadora. Varios clínicos (Levi, Pende, Marañón), han observado que ciertas hormonas, administradas a dosis débiles, sirven de sensibilizador para la acción de otras hormonas. Por ejemplo, pequeñas dosis de tiroidina aumentan la acción de la foliculina sobre el ciclo sexual en ciertas insuficiencias ováricas rebeldes a la foliculina aislada.

6) Sueros antiglandulares.- Los sueros de la sangre de animales a los que se les ha extirpado una determinada glándula, se suponen ricos en sustancias antagonistas de la glándula extirpada y, por lo tanto, administrados con fin terapéutico, ejercerían una acción eficaz en los estados de hiperfunción.

Marañón dice sobre este punto que, con arreglo a las

nociones actuales (1.940) sobre las antihormonas, sería más lógico obtener estos sueros inyectando la hormona correspondiente hasta que se produjeran las antihormonas. Muestra sin embargo un gran excepticismo y reserva frente a esta concepción de las antihormonas.

d) Injertos de órganos.- Todas las insuficiencias - glandulares han sido tratadas por el injerto de los órganos correspondientes y el tiroides no ha sido excepción.

El problema de los injertos tiene aspectos de gran interés biológico, pero como se ha confirmado luego, son rápidamente rechazados.

e) Intervenciones quirúrgicas activadoras de la función glandular. En este grupo podrían incluirse ciertas extirpaciones de tumores que dificultan la función de la glándula en la que asientan. La extirpación de las glándulas endocrinas se hace con los siguientes fines:

1) Extirpación de tumores de las glándulas de secreción interna sin alteración funcional de éstas, pero que por su volumen producen la compresión de los órganos próximos. Tal es el caso de los bocios voluminosos.

2) Extirpación de tumores malignos de las glándulas endocrinas. La indicación operatoria es oncológica y no por perturbación endocrina.

3) Extirpación de las glándulas adenomatosas o cancerosas, con intensa hiperfunción. Tal es el caso de la extirpación de los adenomas tiroideos en el hipertiroidismo.

4) Extirpación de glándulas sanas con fines terapéuticos no endocrinos.

La indicación quirúrgica en los grupos 1) y 2), es indudable. En el grupo 3), se debe plantear cuando el tratamiento médico haya fracasado. De acuerdo con las ideas actuales, este grupo siempre es quirúrgico. En el grupo-4), la indicación, según Mara<sup>ñ</sup>ón, debe meditarse profundamente, sin dejarse llevar por inútiles experimentos, no -lícitos en la especie humana o por motivos más recusables aún, como el deseo de originalidad, que tanto influye, desgraciadamente, en la conducta de los médicos.

f) Métodos fisioterápicos.- Su importancia crece de día en día (1.940); citaremos los más importantes:

1) Radioterapia: Se emplea como agente inhibidor o - como agente estimulante.

2) Diatermia: Se ha aplicado para aprovechar su acción vasodilatadora, modificando diversas secreciones, entre - ellas la tiroidea. Sus resultados en esta época eran aun imprecisos.

3) Actinoterapia: Se aconseja como estimulante de las glándulas debilitadas.

4) Electroterapia: Preconizada desde hace mucho tiempo en el tratamiento del hipertiroidismo, sus efectos son indecisos.

5) Hidroterapia: Puede ser útil en el hipertiroidismo.

g) Medicamentos no opoterápicos:

1) Sustancias químicas que utilizarían específicamente ciertas glándulas para la fabricación de sus hormonas. El tratamiento con estas sustancias es importantísimo, y será uno de los que adquiriera más desarrollo en el porvenir, augura Marañoñ. Los ejemplos más interesantes son el yodo en las afecciones tiroideas, el calcio en las insuficiencias paratiroides, etc.

2) Provitaminas y vitaminas.- Su empleo se basa en la relación existente entre cierto tipo de vitaminas y ciertas hormonas.

3) Medicamentos que refuerzan ciertas secreciones internas.

4) Medicamentos que modifican el sistema nervioso vegetativo.

5) Medicamentos sedantes del sistema nervioso central. De gran utilidad en el hipertiroidismo.

h) Psicoterapia.- Marañoñ se ha referido repetidas veces a la importancia en las afecciones endocrinas de la psicoterapia. La trascendencia de la patogenia emocional en la génesis de ciertas enfermedades, sobre todo el hipertiroidismo y las alteraciones en la esfera sexual, justifican su empleo.

Esta psicoterapia, que el médico realiza sin proponer solo con sus medicamentos, y en el que participa por lo tanto él mismo, con la sugestión, es quizá para Marañoñ más eficaz que la psicoterapia deliberada.

i) Dietética.- Insistimos siempre, son palabras de - Mara<sup>~</sup>ñ<sup>~</sup>on, en la importancia de la dieta en la endocrinología; las razones han sido ya expuestas: por una parte, - las glándulas de secreción interna fabrican sus hormonas con principios extraídos de los alimentos; por otra, muchos trastornos clínicos de origen endocrino se corrigen con una alimentación adecuada. En las afecciones tiroideas, la dieta apropiada es más importante de lo que se cree: ya hemos citado la influencia decisiva que tiene - la alimentación incorrecta en la génesis del cretinismo endémico y el establecimiento de una alimentación correcta en su curación.

II. Terapia específica.- Después de esta panorámica general sobre la terapéutica endocrina, nos vamos a preocupar de exponer las ideas que Mara<sup>~</sup>ñ<sup>~</sup>on tiene sobre la terapéutica concreta de las diversas alteraciones tiroideas. Empezaremos por ocuparnos de los aspectos terapéuticos del hipertiroidismo, procurando darles un cierto caracter cronológico.

a) Hipertiroidismo.- Afirma Mara<sup>~</sup>ñ<sup>~</sup>on que el hipertiroidismo es un síndrome y no una enfermedad y como tal síndrome se debe aspirar, ante todo, a averiguar su causa para - eliminarla. Por desgracia, este ideal se logra pocas veces, pero sí en alguna ocasión y hay que apurar los medios para conseguirlo. En algunos casos, cuando la etiología - es sífilítica, el tratamiento específico debe resolver el problema. Más frecuentemente, los casos de síndrome hipertiroideo pueden ser debidos a focos infecciosos latentes. Por ello, en ningún enfermo hipertiroideo, sobre todo si - se muestra rebelde a los medios terapéuticos habituales, - se debe olvidar la investigación de estos focos, pero en -



general, repetimos con Mara<sup>ñ</sup>on, casi nunca este planteamiento etiológico es alcanzable y es preciso recurrir a tratamientos médicos y quirúrgicos que, en el fondo, no son más que tratamientos sintomáticos. Este concepto, con la evolución de los conocimientos sobre el hipertiroidismo, es imposible de mantener.

En cuanto a las indicaciones generales del tratamiento de la enfermedad hipertiroidea, Mara<sup>ñ</sup>on afirma que lo fundamental, antes de describir los diversos tratamientos, es orientar al médico respecto a las indicaciones de la llamada cura interna (tratamiento conservador) o del tratamiento quirúrgico.

Sin barajar las estadísticas que figuran en todos los libros, y cuyo valor para Mara<sup>ñ</sup>on hay que considerar con cierto escepticismo, puede deducir de una experiencia considerable de alrededor de 1.800 casos (1.930), que el hipertiroidismo, en sus diversas formas, es una afección médica con la inclusión de bastantes curaciones espontáneas. Aun en las formas muy agudas de hipertiroidismo, debemos intentar siempre el tratamiento conservador, y sólo cuando después de un tiempo prudencial, que para Mara<sup>ñ</sup>on es de alrededor de seis meses, observamos una tendencia a empeorar o estabilidad en el resultado, deberá recurrirse al tratamiento quirúrgico (J).

La indicación operatoria primitiva, para Mara<sup>ñ</sup>on, no la hay más que en aquellos casos en que el bocio, por su -

---

(J) Mara<sup>ñ</sup>on, G.- Endocrinología, Madrid, 1.930.

volumen o por su topografía, comprima los órganos de la región cervical o mediastínica con peligro para la vida del paciente, pero esta contingencia rara vez se da en el hipertiroidismo primitivo, siendo más propia de los bocios - basedownianos secundarios.

El tratamiento médico, o cura interna como dice Marañón, es enfocado desde diversos puntos de vista. El primero, el régimen dietético y hace una serie de afirmaciones sobre el riesgo que comporta la alimentación carnea - que perjudica el funcionalismo tiroideo, indicando la necesidad de recurrir a una alimentación rica en calorías a expensas de las grasas y los hidratos de carbono.

Cuando el hipertiroidismo se asocia a glucosuria, hay una indicación inexcusable para usar la insulina. Sin embargo, afirma Marañón, cuando se trata a hipertiroideos - con mucha pérdida de peso y de apetito, se les debe dejar en libertad, sin regimen alguno.

El reposo lo juzga muy necesario. En los casos graves, la practica del reposo absoluto es una forma ideal de tratamiento.

Desde el punto de vista climático, juzga al clima marítimo peor que el de montaña. El reposo psíquico y moral es importante para estos enfermos; de ahí que se recomiende a veces hasta un régimen sanatorial. Con todas estas - prescripciones higiénicas, Marañón afirma haber visto desaparecer espontáneamente casos de hipertiroidismo clínicamente importantes.

Sobre la psicoterapia, concluye que a veces puede ser

de gran utilidad o completamente inútil, dependiendo del factor sugestivo que consciente o inconscientemente introduce el médico en su actuación. Sobre todo en los tratamientos fisioterápicos, el coeficiente de sugestión es tal, que para Mara<sup>ñ</sup>on es una indicación importante que el paciente lo desee, o una contraindicación el que los mire con prevención. El ejemplo más típico lo proporciona el suero antitiroideo, con el que muchos clínicos han curado de buena fé gran número de hipertiroideos. Los síntomas más objetivos, como el temblor, la taquicardia, el mismo bocio, el metabolismo basal, etc., obedecen a veces dócilmente a la psicoterapia directa o a la sugestión de los remedios farmacológicos. El factor sugestivo, por tanto, ha de tenerse siempre en cuenta para justipreciar el éxito o el fracaso de la terapéutica antitiroidea.

Valora Mara<sup>ñ</sup>on brevemente la hidroterapia fría, la electroterapia, la diatermia, sin confiar mucho en su eficacia.

La radioterapia la considera como remedio más importante, puesto que en la época esta técnica está de moda. Afirma que no se puede dudar de su eficacia antitiroidea, desde el momento que produce no solo la desaparición de los síntomas, sino que da lugar a la presencia de síntomas contrarios, es decir, de un verdadero mixedema. Los aspectos negativos consisten en que se han de emplear grandes dosis para que sea útil, lo que no está exento de riesgos. Los hipotiroidismos post-radioterapia, suelen curar bien y definitivamente con una ligera cura tiroidea.

Mara<sup>ñ</sup>on reserva la radioterapia para aquellos casos en los que el tratamiento médico ha fracasado, antes de acon-

sejar el quirúrgico, o cuando por algún motivo, éste no es ta indicado. La radiumterapia y la opoterapia las juzga - técnicas prácticamente caídas en desuso.

El empleo de la insulina en el hipertiroidismo es un método reciente en aquella época (1.930) y dada la frecuencia de los estados metabólicos de tipo prediabético o diabético en esta enfermedad, se comprende su indicación. Los resultados obtenidos por distintos autores, y los numerosos ensayos propios de la Escuela de Marañón, demuestran la eficacia práctica de la insulina. Marañón cree en las dosis altas, comportando este hecho el aumento de los hidrocarb<sup>o</sup>nados en la dieta y afirma que la cura de insulina es uno de los procedimientos más útiles de la terapia tiroidea. En los casos muy agudos, con gran pérdida de peso, es quizá donde tenga la indicación más precisa.

La seroterapia se ha ensayado con diversos tipos de - sueros y con escasa fortuna.

Con respecto al tratamiento farmacológico, quizá la - medicación más interesante en esta primera época sea la - medicación yodada, y esta afirmación es paradójica después de haber comentado la acción perniciosa del yodo en el hipertiroidismo, que inclusive puede dar lugar a los Basedows yódicos. Para Marañón, sin embargo, todo es cuestión de - dosis: la intoxicación yódica se produce cuando se adminis<sup>o</sup>tran grandes dosis, y el efecto beneficioso, cuando se usan dosis pequeñas. Este hecho sugiere que las pequeñas dosis de yodo actuarán como freno de la secreción tiroidea. Marañón usa el yoduro potásico o bien la tintura de yodo. Algunos autores americanos (Plummer) (\*), administran canti-

(\*) Plummer, H.S.- Journ. of the Amer. Med. Assoc. vol.77 pag. 243, 1.921.

dades mayores de las que usa Mara<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n, empleando soluci<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n de Lugol; nuestro autor cree que esta conducta no es prudente, mostrando su acuerdo con Fleischmann, cuando dice que en este tratamiento la posolog<sup>~</sup>ia depende esencialmente de la predisposici<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n individual, que a veces tiene caracter regional o etnico. Mendel prefiere la inyecci<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n endovenosa de yodo mezclado con ars<sup>~</sup>e<sup>~</sup>nico, y Mara<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n muestra su complacencia, presentando amplia experiencia de esta t<sup>~</sup>e<sup>~</sup>c<sup>~</sup>nica.

Como t<sup>~</sup>e<sup>~</sup>c<sup>~</sup>nica peculiar de la escuela de Mara<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n, figura la inyecci<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n dentro del propio par<sup>~</sup>e<sup>~</sup>nquima tiroideo de tintura de yodo. Este m<sup>~</sup>e<sup>~</sup>t<sup>~</sup>odo lo ha empleado Mara<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n largamente y sus resultados fueron publicados con Conde Gargollo. En aquella epoca, al menos, Mara<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n ignoraba la existencia de alg<sup>~</sup>u<sup>~</sup>n antecedente en la literatura sobre este empleo de la inyecci<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n intraparenquimatosa (53,59). Las indicaciones para su uso son, preferentemente, aquellos casos de bocio parenquimatoso blando, no nodular, con leve reacci<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n hipertiroidea. Afirma no haber visto accidentes secundarios en centenares de inyecciones, y solamente recuerda un caso de ligera estrumitis (59). Con esta t<sup>~</sup>e<sup>~</sup>c<sup>~</sup>nica, los s<sup>~</sup>i<sup>~</sup>ntomas generales mejoran r<sup>~</sup>a<sup>~</sup>p<sup>~</sup>idamente en algunos enfermos y el tama<sup>~</sup>o de la gl<sup>~</sup>a<sup>~</sup>ndula disminuye r<sup>~</sup>a<sup>~</sup>p<sup>~</sup>idamente.

Mara<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n no comparte la recomendaci<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n de algunos autores americanos de inyectar tiroxina endovenosa en los casos graves de enfermedad de Basedow (35, 90).

La quinina, medicaci<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n preconizada hace muchos a<sup>~</sup>o<sup>~</sup>s, vuelve a ponerse de moda gracias a los autores franceses de la epoca. La experiencia de Mara<sup>~</sup>o<sup>~</sup>n es tambi<sup>~</sup>e<sup>~</sup>n favorable a su uso. Como ya ha dicho en repetidas ocasiones

(35), (I.J.K.), es notable la tolerancia de los hipertiroideos para la quinina y quizá la indicación más estricta sería en los hipertiroideos juveniles con grandes trastornos vasomotores. Como medicamentos en franca remisión, cita - Marañón el salicilato de sosa, los preparados de cal, el - arsénico, etc.

En los casos considerados por Marañón en aquella primera epoca como hipertiroideos vagotónicos, emplea la belladona y la atropina, habiéndole sido también útil la ergotina, sobre todo en los casos de síntomas circulatorios tumultuosos (I).

En las insuficiencias cardíacas de origen tiroideo emplea la digital, la guabaina y el estrofanto. Las crisis de diarrea las trata Marañón, como el resto de los autores de la época, con el laudano, la tintura de opio y el pantopón (I).

Las indicaciones para el tratamiento quirúrgico, las reduce a dos: una primitiva, común a todo bocio, cual es la que origina síntomas de compresión mecánica y otra, secundaria, condicionada, cuando aun sin haber dicha compresión el tratamiento conservador no ha mejorado o lo ha hecho levemente la enfermedad.

Los diversos hipertiroidismos varían dentro de estas indicaciones generales. Las formas constitucionales, con un gran elemento neuropático, que precisamente resisten -

---

(I) Marañón, G.- Manual de enfermedades del tiroides, Barcelona, 1.929.

con tenacidad al tratamiento médico, suelen ser también rebeldes a la cura quirúrgica. Las formas hipertiroideas secundarias con escasos trastornos neuropáticos, suelen ceder bien al tratamiento médico y sólo cuando se hacen rebeldes precisan de la intervención.

Cuando aparecen fenómenos cardíacos, este hecho es para Mara<sup>ñ</sup>on el más importante para indicar la cirugía, y aun en el bocio cardíaco desarrollado con presencia de perturbaciones circulatorias importantes, afirma que la operacion puede mejorar dichos síntomas.

En cuanto a los cuidados preoperatorios, Mara<sup>ñ</sup>on no da aquí la importancia que conceden los autores americanos - (Plummer y Lahey) (\*) al tratamiento pre-operatorio con yodo. Con respecto a los aspectos técnicos de la cirugía, recomienda huir en estos enfermos de la anestesia general, favoreciendo el uso de la local y afirmando que la casi totalidad de las muertes post-operatorias que él ha visto en esta primera época, ocurrieron en enfermos que fueron anestesiados con cloroformo, notando mejores resultados mediante el uso del eter.

Con estas ideas terapéuticas permanece durante largos años, hasta que en 1.940 Cutting y Kucell demostraron que la administración conjunta de sulfanilamida y hormona tirotropa inhibía el hipermetabolismo y la hiperplasia tiroidea que esta última desarrolla por sí sola. Entran en escena los tioderivados. En 1.941, trabajando por separado,

---

(\*) Plummer, H.S.- Journal of the Amer. Med. Assoc. vol. - 77, pág. 24, 1.921.

Lahey, F.H.-Tratamiento del bocio tóxico. Clínicas Quirurgicas de Norteamérica, vol. 6, núm. 3, junio, 1.926.

Kennedy y Purves y Richter y Clisby, comprobaron que la administración diaria de aliltiourea y feniltiourea, respectivamente, provoca una marcada hiperplasia e hipertrofia del tiroides con desaparición del coloide, y Mac Kenzie y McCollum (\*), administrando sulfaguanidina, produjeron en las ratas una hiperplasia asociada a hipotiroidismo, cuyo efecto se neutraliza por la adición de tiroxina y no por la de yodo. En 1.943, Astwood (\*) observó el mismo efecto con los derivados de la tiourea, los derivados de la anilina y algunos cianuros y tiozanatos. Desde el punto de vista clínico, solamente tienen interés los del primer grupo, pues los otros son tóxicos y poco activos. En 1.944 Hughes y Astwood (\*) demostraron que el tiouracilo inhibe la acción de la hormona tirotrófica hipofisaria y Williams (\*) y otros comprobaron que tiende a abolir la acción de la hormona del crecimiento.

La tiourea y derivados bloquean el metabolismo yódico e impiden la síntesis enzimática de la tiroxina, segregando por lo tanto el tiroides una hormona inactiva. El organismo, por un mecanismo compensador, fuerza la secreción por parte de la hipófisis de una mayor cantidad de hormona tirotrófica que estimula la hiperplasia del tiroides.

En 1.942, Hertz y Roberts introdujeron en el arsenal de la terapéutica antitiroidea el radioyodo, basándose en

---

(\*) Mac Kenzie and col.: Endocrinology, 1.943, 32, 185.

(\*) Astwood: Endocrinology, 1.943, 32, 210.

(\*) Astwood and col.: J.A.M.A., 1.944.

(\*) Williams and col.: J. Clin. Endocrinol., 1.946, 6, I.



la afinidad de la glándula para fijar esta sustancia y en los efectos letales sobre la histología tiroidea de las radiaciones emitidas. Marañón no se preocupa en sus publicaciones de esta segunda terapéutica, pero sí lo hace, sin embargo, con respecto a la primera de las citadas.

En efecto, en Progresos de Terapéutica Clínica del año 1.948 aparece una publicación suya, titulada "Tratamiento del hipertiroidismo por tiuracilo" (101) en el que dice: - que sobre este tratamiento, nacido en nuestros días y que constituye ya el arma más poderosa con que el internista cuenta para luchar contra el hipertiroidismo, se ha escrito tanto que sería inútil una nueva revisión del problema, limitándose a exponer su propia experiencia con este tratamiento, cotejándola sólo cuando convenga con la de otros - autores.

En el Instituto de Patología Médica y en su Consultorio, ha tratado un total de 376 casos de hipertiroidismo con tiuracilo. El plazo de observación de este grupo de pacientes, es como mínimo de año y medio.

Ha empleado varios preparados, nacionales unas veces, extranjeros otras. Aproximadamente, su acción es idéntica. Las incorrecciones de preparación influían quizá al principio en la aparición de fenómenos de intolerancia digestiva. Ha usado el tiuracil o el metil-tiuracil sin diferencias notables, pero en conjunto se inclina por este último.

Las dosis que se encuentran como tipo en las publicaciones extranjeras, son las de un gramo en 24 horas, y en casos rebeldes Paschkis (101) recomienda llegar a los dos

---

(101) Cit. Paschkis and col.: J. Clin. Endocrinol. 1.944, 4, 179.

gramos diarios.

La opinión de Mara<sup>~</sup>ñon es decididamente contraria a esta dosis de un gramo y se funda, apoyado en una larga experiencia, en que con dosis menores se evitan en gran parte los posibles accidentes de la medicación, obteniéndose los mismos efectos beneficiosos que con las grandes dosis. Varios de los clínicos de más experiencia, los norteamericanos, a pesar de su habitual valentía terapéutica, anotan que con dosis menores, 0,6 ó 0,5 gramos, se pueden conseguir buenos resultados. Nogales (101) ha observado identicos efectos sobre el metabolismo, con dosis mucho menos - altas que las habituales.

Mara<sup>~</sup>ñon ha logrado las mismas o mejores curaciones de síndrome hipertiroideo empleando dosis de 0,3 a 0,4 gramos de metiltiuracilo. Si alguna vez la remisión no es clara y rápida, puede aumentarse la dosis.

En su trabajo no contesta con precisión a la pregunta acerca del tiempo que se debe prolongar la medicación tiuracílica, pero en conjunto, por término medio la prolonga hasta un año, y en general la mantiene durante uno o dos - meses después de lograr una completa remisión de los síntomas, debiéndose controlar esta remisión por medio del metabolismo basal.

Los resultados que se obtienen según Mara<sup>~</sup>ñon con estas drogas, indican que en el término medio de los casos, la - mejoría se observa hacia el final de la primera semana de

---

(101) Cit. Nogales y col.: Anal. de Med., 1.946, 33, 412, 423, 444.

tratamiento. Pero hay casos muy rápidos de mejoría casi inmediata, como ha señalado Nogales, con descenso incluso precipitado de metabolismo basal.

Al principio de su experiencia, creía que los síntomas nerviosos eran más fácilmente dominados por la droga que los circulatorios; con el tiempo, los considera igualmente eficaces. En el bocio nodular no actúan para nada, en el sentido de reducir su tamaño.

Con respecto a la acción sobre el exoftalmos hipertiroideo dice que cede también como cualquier otro de los síntomas; sin embargo, sobre el exoftalmos de tipo hipofisario no ha observado modificación alguna, e inclusive puede aumentar.

En conjunto, los resultados obtenidos en su serie arrojan un 32% de curaciones, un 47% de mejorías y un 21% con mejoría insignificante o nula.

Los casos más apropiados para el tratamiento tiuracílico, los sitúa Maraón de la siguiente forma:

1) Los casos de enfermedad de Basedow secundarios a una alteración primitiva hipotalamo-hipofisaria son los de elección para este tratamiento. La inhibición química de la función tiroidea rompe el círculo patológico entre hipofisis y tiroides y entre tiroides e hipofisis y todo el síndrome se aquieta.

2) Los casos de adenoma nodular tóxico o bocio basedowificado, son menos a propósito para la cura tiuracilíca. Esta disminuye los síntomas tirotóxicos, pero no ac-

túa sobre el nódulo adenomatoso que persiste con sus tres peligros: el poder ser fuente de nuevos brotes de tirotoxicosis, el producir fenómenos de compresión y el poder transformarse en lesión neoplásica.

3) Con respecto al bocio basedowificado por el yodo, el tiuracilo, en principio, puede ser poco activo, pero - después de algunas semanas de espera el tratamiento se puede realizar con eficacia.

4) En las llamadas neurosis vegetativas basedowoides, el tiuracilo es útil y Marañón afirma que así debe de ser, puesto que estas neurosis no son más que formas atenuadas de la enfermedad de Basedow.

Se pregunta luego Marañón, si el tratamiento con el tiuracilo y los derivados, hará inútil el tratamiento quirúrgico. Sobre este aspecto, no hay un consenso en la literatura de la época. Para Marañón, la posición es muy clara. En los casos que responden rápida y completamente al tiuracilo, es decir, los casos de intensidad media, debe respetarse el resultado excluyendo la intervención.

En los casos del grupo medio, que no obstante resistan al tratamiento y muestren tendencia a recaer, debe aconsejarse la intervención aprovechándose la mejoría tiuracilica.

En los casos intensos y con complicaciones, subsiste íntegramente la intervención quirúrgica, reservando el tiuracilo para el tratamiento pre-operatorio.

Las indicaciones quirúrgicas de orden mecánico no se

atendan por el tratamiento tiuracílico y termina concluyendo que el tiuracilo y los preparados análogos constituyen un tratamiento utilísimo del hipertiroidismo. Se puede afirmar que entre los tratamientos no quirúrgicos, es el más eficaz. Pero se trata de un tratamiento sintomático y no causal, por lo que es de eficacia limitada. Los casos más a propósito para el buen éxito, son los de bocio parenquimatoso difuso, tóxico, es decir, la enfermedad de Basedow, y dentro de ellos los de intensidad leve o media. En este grupo de casos, se puede obtener con esta droga la curación completa. Aún no es posible, afirma Mara<sup>ñ</sup>ón, decir si esta curación, que en algunos casos supera al año, es definitiva o no. Los casos resistentes al tratamiento, y todos los que clásicamente pertenecían por su gravedad o por sus complicaciones a la esfera quirúrgica, siguen siendo tributarios del tratamiento operatorio. El tiuracilo es un excelente preparado para la cirugía. Los accidentes de la medicación, cuando la dosis y la táctica general del tratamiento se conducen con prudencia, son prácticamente insignificantes (107,108,103).

Como vemos a lo largo de este trabajo, la actitud de Mara<sup>ñ</sup>ón con respecto al tratamiento quirúrgico del hipertiroidismo va cambiando con respecto a la citada en la primera parte y ello es lógico, si tenemos en cuenta fundamentalmente dos razones: 1) La mejoría de las técnicas quirúrgicas y de los métodos anestésicos, es ya importante en esta época. 2) El tratamiento pre-operatorio con las nuevas drogas produce una cirugía más segura en el acto quirúrgico y con un porcentaje muy reducido en cuanto a morbilidad y mortalidad. De estos años, es la idea de Mara<sup>ñ</sup>ón de sugerir a mi maestro, el Doctor D. Miguel Benzo, la práctica de tiroidectomías totales, en las que el autor de la tesis

tuvo todavía ocasión de intervenir. Técnica que tras la práctica de una serie de alrededor de 50 casos no publicados, abandonamos ante la frecuencia con que se presentaban severos mixedemas difíciles de tratar.

Propone lugeo Mara<sup>ñ</sup>on (1.953) el tratamiento del hipertiroidismo con una nueva droga, la dimetil-ditio-hidantoina (Vincidol) (124,125,126) antiepiléptico que para el grupo de Mara<sup>ñ</sup>on, posee una acción antitiroidea intensa, según el autor de las más enérgicas entre las conocidas, y con un margen prácticamente nulo de riesgo y dotada además de una evidente eficacia sedante sobre el sistema nervioso central, por todo lo cual puede competir con los medicamentos de la época para el tratamiento del hipertiroidismo.

Paradójicamente, y aunque se leen varios trabajos de la Escuela de Mara<sup>ñ</sup>on sobre el empleo del Vincidol y sus complicaciones, es medicación que después de la muerte de Mara<sup>ñ</sup>on fue cayendo en desuso, sin que en el momento actual tenga ningún uso con fines antitiroideos (124,125,126)

b) Hipotiroidismo.- Baraja Mara<sup>ñ</sup>on en este apartado el injerto tiroideo, la opoterapia y cita y regula el empleo de la tiroidina. Pero quizá en alas de lo que él afirma,

- 
- (126) Cit. Fabra, A., Florido, M., y Masmol, D.: Bol. del Inst. de Patol. Med., 1.953, 8, 168.
  - (126) Cit. Martínez Díaz, J.: Bol. del Inst. de Patol. Med., 1.953, 8, 201.
  - (126) Cit. Mara<sup>ñ</sup>on, G.: Discurso en la R. Academia de Medicina de Granada, junio, 1.954.
  - (126) Cit. Pozuelo, V.: Sesión 27 febrero de 1.954, del Inst. Patol. Med. (en prensa).
  - (126) Cit. Zusek Novak, T.: Hipotiroidismo medicamentoso. Tesis de Madrid, 1.954.

hay algo que destaque sobre el trabajo de los demás autores en esta parcela de terapéutica (50,51,57). Quizas, - dice, para nosotros la tiroidina está indicada formlamente en todos aquellos estados en que las cifras del metabolismo basal sean bajas, en terminos generales inferiores al -15%, aun cuando los síntomas clínicos de la insuficiencia tiroidea falten o sean leves, en suma, en los casos - que hemos descrito en el capítulo anterior (I). Pero quizá lo que le dé personalidad a este capítulo de la terapéutica de la enfermedad hipotiroidea, sea lo que ha escrito Mara<sup>ñ</sup>ón con el nombre de la opoterapia tiroidea como medicación mordiente, sobre la cual publicó diversos trabajos (50,51,57). Dice que en los últimos tiempos ha recogido - muchos datos, teóricos y prácticos, que permiten asignar - a la tiroidina una utilidad mucho más amplia en la terapia humana, que podemos designar con el calificativo de mordiente. Es evidente que los organismos hipotiroideos tienen - su capacidad de asimilación alimenticia extraordinariamente disminuida, por lo que bastan raciones mínimas de alimentos para que el peso aumente. En los hipertiroideos pasa lo contrario, su capacidad alimenticia nutritiva está - enormemente aumentada, queman rápidamente cuanto comen, y necesitan cantidades elevadas de alimentos para conservar su peso. El mismo fenómeno se observa dentro de límites - generales, para los efectos tóxicos. Un hipotiroideo, se intoxica con pequeñas dosis de venenos orgánicos e inorgánicos y a su vez un hipertiroideo resiste dosis elevadas - de los mismos agentes. Ahora bien, como la eficacia terapéutica es proporcional a la tolerancia del medicamento, - se comprende que en los organismos hipotiroideos, los medicamentos en general desplieguen una acción limitada, ocurriendo lo contrario en los hipertiroideos. Empíricamente esto se confirma, pues todos hemos podido comprobar la sen

sibilidad que presentan los sujetos con función tiroidea - mediocre para ciertas drogas, y por lo tanto la menor acción terapéutica que éstas pueden desarrollar. En un medicamento tan vulgar como la aspirina, hemos observado, dice, que los casos de intolerancia, por lo tanto de ineficacia de esta droga para su aplicación antineuralgica habitual, recaen siempre en sujetos de rasgos hipotiroideos. Cuando la constitución hipertiroidea existe, la tolerancia a la aspirina se acrecienta extraordinariamente; otro tanto pasa con el opio y así los ejemplos se podrían multiplicar. Quizá el más típico es el de la quinina; los hipertiroideos la toleran en tal proporción que, como es sabido, se ha asignado a esta tolerancia valor de signo diagnóstico en caso de interpretación dudosa. Todo ello hace pensar que por lo menos para un grupo de medicaciones, podría intentarse quizá una sensibilización previa de los organismos, mediante la tiroidina, que obraría como un real mordiente, y el autor ha podido recoger ejemplos que confirman estos postulados teóricos. Se ha visto, por ejemplo, que en el reumatismo poliarticular agudo, si hay intolerancia para el salicilato puede desaparecer ésta tratándose el enfermo previamente con tiroidina. En la clínica de Maraón, Duque y López Morales (\*) han publicado varias observaciones que confirman estos hechos. Otra aplicación de este mismo aspecto de la terapéutica tiroidea nos la da el vértigo que en esa época estudia cuidadosamente la escuela de Maraón. Basándose en la frecuencia ya indicada con que en los sujetos con esclerosis del oído se ha encontrado - bajo el metabolismo basal, y asimismo en la frecuencia con que el vértigo coincide con estados clínicos de hipotiroidi

---

(\*) Duque y López Morales: Arch. de Med., Cirug. y Especialidades. Madrid, 1.928.



dismo, trata a estos enfermos con tiroidina, que a veces les mejora sus molestias, y después se les somete a la quimioterapia con quinina clásica, que entonces toleran mejor.

También se ha ocupado Mara<sup>ñ</sup>ón de la terapéutica tiroidea, como mordiente de las medicaciones antigotosas (50, 51, 57). Nosotros hemos podido comprobar, dice, que en los gotosos rebeldes al cólchigo, al atofán, etc., esta rebeldía se atenúa o desaparece mediante el tratamiento tiroideo previo. La medicación tiroidea como preparatoria para la operación de injertos, sería otro caso. Probablemente, dice Mara<sup>ñ</sup>ón concluyendo, las perspectivas teóricas y prácticas de este problema están lejos de ser agotadas.

c) Bocio esporádico.— En general, Mara<sup>ñ</sup>ón propone como terapéutica, sobre todo si hay síntomas de compresión, su ablación quirúrgica (I, L). Sin embargo, la contingencia de la compresión es menor en el bocio esporádico. Si no hay indicación de este tipo, se puede plantear un tratamiento médico, y para ello, dice Mara<sup>ñ</sup>ón, habrá que estudiarlo antes concienzudamente, en los casos dudosos echando mano del metabolismo basal y del tipo reaccional del tiroides. Si no hay reacción funcional (metabolismo normal) o hay una reacción hipofuncional (metabolismo por debajo de -10), se puede instituir el tratamiento tiroideo o el yódico, por la boca o en inyecciones intraparenquimatosas, afirmando Mara<sup>ñ</sup>ón que en su experiencia arroja a veces resultados altamente sorprendentes. En este tipo de bocio, siempre es inútil la terapia física. Queda siempre abierta otra indicación quirúrgica que es la estética: hay enfermos, sobre todo enfermas, que prefieren operarse

a tener el cuello deformado.

d) Mixedema infantil.- Sobre el tratamiento del mixedema infantil (10(,116), Marañón hace las siguientes consideraciones: Suele considerarse el resultado de la opoterapia tiroidea en los casos de mixedema infantil, como uno de los más brillantes que es posible observar en nuestra terapéutica. En efecto, la desaparición de los síntomas mixedematosos, la modificación de los trastornos tróficos, el aumento de la talla, la avivación de la inteligencia desde las primeras semanas de instituida la cura, tienen una gran espectacularidad. No obstante, en casi todos los casos, al cabo de un cierto tiempo, los progresos se atenuan y acaban por interrumpirse por larga que sea la cura y por cuidadoso que sea el método de dosificación de la tiroidina. En realidad, los clínicos antiguos habían observado ya dos modos de reaccionar de estos enfermos ante el tratamiento; en unos, una vez desvanecido el síndrome inicial, el niño reanuda su crecimiento y llega a una normalidad completa o casi completa. En otros, tras la desaparición del mixedema, la evolución del organismo parece estancarse y ya para siempre queda instituido un estado de anormalidad característico. Hoy sabemos que estos dos grupos de resultados corresponden a dos procesos patogénicos no idénticos y que antes se confundían.

El mixedema infantil puede, en efecto, ser debido, como hoy se reconoce unánimemente, a una lesión primitiva del tiroides, generalmente a un estado de hipoplasia o aplasia congénita, o bien a una lesión primitiva hipofisaria, también de alteración congénita, que suprime la actividad tirotrópica de esta glándula y produce el mixedema secundario. En el cuadro distintivo de estos dos procesos,

mixedema primitivo y mixedema hipofisario, figura como dato muy importante el distinto resultado al tratamiento tiroideo, completo si el mixedema es primitivo, incompleto si el mixedema es hipofisario.

El síndrome residual post-terapéutico que se establece en los casos de mixedema hipofisario es, como decía antes, característico; el niño, después de bien tratado, ya no es un mixedematoso, su pelo se ha tornado suave y normal, sus uñas crecen normalmente, su dentadura se completa, la inteligencia se normaliza, el retraso sexual se compensa, el metabolismo basal sube a cifras fisiológicas y la hipercolesterinemia desciende a niveles normales. Sin embargo - la talla, aunque recuperada en varios centímetros, sigue siendo baja y esta exigüedad se acentúa como es natural a medida que pasan los años. Las proporciones son peculiares, con gran cabeza, por lo común braquicéfala, con bóveda craneal abultada, nariz hundida, tronco grande y miembros cortos; en conjunto recuerdan estos pacientes en su proporciones generales a los acondroplásicos. Este parecido morfológico al acondroplásico, se acentúa por el buen desarrollo psíquico, por una sexualidad normal, a veces con macrogenitosomia, incluso por las reacciones psicológicas del paciente, del tipo del sentimiento de enfermedad y del resentimiento, por todo lo cual, y para entendernos rápidamente, creo que se podría designar, dice Mara<sup>ñ</sup>ón, - este estado con el nombre de estado acondroplasoide post-opoterapia (109,116).

e) Bocio endémico y cretinismo. - Finalmente trataremos brevemente el problema de la terapéutica del bocio endémico y del cretinismo. Dicha terapéutica comprende dos aspectos distintos, el profiláctico y el curativo. No

vamos a citar aquí en detalle las opiniones de los diversos autores que, como Marine y Kimball, que iniciaron la profilaxis o como Bircher(\*), De Quervain(\*), Finkbeiner(\*), Eppinger(\*), MacCarrison(\*), Mugia(\*), (Vidal Jordana(\*), etc., han aportado sus experiencias y opiniones en los primeros cincuenta años de este siglo. La opinión de Marañón sobre el problema, la centra en pocas palabras, diciendo que si la patogenia de estos procesos no es fundamentalmente la misma para cada endemia, es a su juicio un grave error - proclamar una cura única para el bocio en general, y así, por ejemplo, el saneamiento de las aguas puede haber contribuido a resolver casi del todo el problema en ciertos lugares, como Suiza o el Himalaya, pero en otras partes - ha sido totalmente ineficaz. En España, salvo en algún caso particular que Marañón no ha podido comprobar, sería ilusorio pretender curar con estas medidas la endemia bociosa, aunque es lícito aceptar que un buen sistema de aguas potables contribuye a mejorar la higiene, y ha hemos hablado de la importancia que esta medida tiene en la patogenia del bocio.

- 
- (\*) Bircher: Zur Pathogenese del Kretinischen Degeneration. Berlin, 1908.
  - (\*) Finkbeiner: Die Kretinische Entartung, Berlin 1923.
  - (\*) De Quervain: Die Pathologische Physiologie der endemischen Thyreopathie. Rapport a la Conference du goitre. Bern aout, 1927.
  - (\*) Vidal Jordana: Arch Esp. de Endocrinología y nutrición 1924.
  - (\*) MacCarrison: The thyroid Gland, London 1917.
  - (\*) Mugia: La profilassi del gozzo endemico: Conf. de Berne. 1927.
  - (\*) Eppinger: Zur Pathologie und Therapie der menschlichen Oedem. Berlin, 1927.

Lo mismo podriamos decir del empleo colectivo de la -sal yódica; sin duda, su uso ha sido favorable en algunos sitios, y según Vidal y Jordana, en nuestras mismas Hurdes, pero en otras zonas su empleo no ha tenido éxito, hasta en la misma Suiza, como hace notar Biræher, y aún en los casos favorables, queda la duda de si la mejoría no será de tipo curativo y no profiláctico. La extirpación de todos los bocios de una región también curaría aparentemente la endemia, sin que por ello se puedan extraer conclusiones epidemiológicas.

El funesto criterio, dice Marañón, de la etiología única, y por lo tanto de la terapéutica única, conduce además en la práctica al error certeramente señalado por Galli-Valerio(\*), de que los entretenidos en su aplicación, se olvidan de los demás medios profilácticos.

El segundo punto de vista de Marañón es que, en el fondo de todas las endemias, existen los hechos comunes de la miseria y el aislamiento y entonces la acción del Estado debe dirigirse con rigor a combatir estos factores, sin perjuicio de emplear aquellos otros particulares que surjan del estudio especial de cada foco.

Es curioso observar que mientras los hombres de ciencia han empleado cerca de un siglo en hacer y deshacer sus hipotesis sobre la génesis del bocio, y en planear y abandonar, uno detrás de otro, docenas de tratamientos, la enfermedad, al margen de esta lucha científica, ha ido disminuyendo - por una causa meramente social y de naturaleza empírica, -

---

(\*) Galli-Valerio: La etilogie et la epidemiologie de la endemie thyroïdienne, Conf. Intern. du goitre. Berne, Aout, 1927.

cual ha sido el mejoramiento progresivo de las condiciones de vida, que en los últimos decenios han llegado hasta los lugares más alejados, tras la mejoría de los medios de comunicación. El problema del bocio endémico es, pues, un problema de civilización, cuya solución compete señalar al médico y cuya ejecución debe ser realizada por el Estado. Tales acciones sociales, son tanto más eficaces cuanto más esquemáticamente se plantean, y para Marañón el remedio, - en una palabra, son los caminos sencillamente caminos. En el caso de nuestras Hurdes, Marañón tiene la absoluta certeza de que aquel triste montón de bociosos y cretinos desaparecería en pocas generaciones en cuanto dejara de ser un país casi inaccesible y lo surcaran en todos los sentidos unas carreteras por donde se infunda hasta ellos la sabia nueva del progreso. El comercio con las regiones cercanas, los intercambios de sangre, la emigración y la inmigración, las mejoras en la vivienda, la alimentación variada y la higiene, son factores muy importantes. Lo mismo - puede ser en mayor o menor medida, trasladado a otros focos de nuestro país, y por supuesto del extranjero (G) (28,29 - 32,33,44).

VALORACIÓN PERSONAL DE LA APORTACIÓN DE  
MARAÑÓN AL CONOCIMIENTO DEL TIROIDES .

Después de realizada la búsqueda y acopio de todo el material que me ha servido para la realización de esta tesis, he llegado al convencimiento, en principio, de que - en la Obra de Marañón referida al estudio del tiroides, - hay claramente que distinguir tres épocas diferentes: La primera se extiende desde el final de sus estudios médicos (1.909) hasta 1.936. La segunda, de 1.936 a 1.946, es el momento de su exilio. La tercera, en fin, comprende su - reincorporación a la Cátedra y a su Instituto de Patología Médica y concluye con su muerte. Creo que el estudio breve de cada una de ellas es fundamental para comprender, manejando someramente su perfil biográfico, la aportación de Gregorio Marañón a la patología Tiroidea.

Primera época (1.909-1936).- En ella Marañón crea toda su obra más importante y con respecto al tiroides inicia sus estudios al tiempo que lo hacen otros autores de renombre universal, como Abelin, Gley, Wegelin, Berard, Bauer, etc.

Marañón mezcla su opinión autorizada con la de los - grandes de la endocrinología, suizos, alemanes, ingleses, franceses, italianos e incluso la naciente, pero muy eficaz, escuela Endocrinológica norteamericana, y su voz es escucha



da y respetada.

Esta época, plena de la influencia de Marañón en el saber médico de nuestro país, tiene además, a mi juicio, el enorme mérito de haber partido casi de la nada.

El ambiente de la medicina española de finales del siglo XIX muestra un gran desfase con el resto de las medicinas europeas.

Como dice Hernando, en su Legado de Marañón a la Medicina y los médicos españoles, esta situación no significa que en los siglos anteriores, e incluso el mismo XIX, no haya habido en España médicos excelentes que vivieron la Medicina de su época.

"También hemos tenido hombres dotados de un espíritu extraordinario, que llegaron a descubrimientos transcendentales. Gaspar Torrella, Francisco Villalobos, Pedro Pintor, Miguel Serveto, Casal y Gimbernat son claras muestras de lo dicho." Lo que no ha habido, y Hernando un slamento a Menéndez Pelayo, han sido continuadores.

En esta triste situación se hallaba nuestra Medicina cuando surge una generación de médicos que ocupa cronolo

gicamente el final del pasado siglo y los comienzos de es  
te.

A esta generación a la que nunca se dedicarán elogios  
suficientes, Marañón la ha ensalzado muchas veces.

Él tuvo la suerte de beneficiarse de las enseñanzas  
de gran parte de los que constituían este admirable grupo:  
Cajal, Oloriz, San Martín, Sañudo y Madinaveitia.

Estos hombres, sobre todo Cajal, Oloriz, Sañudo y Ma-  
dinaveitia, decidieron la vocación futura de Marañón y su  
interés por decantarla hacia la endocrinología.

A su vez, Marañón y un grupo constituido por Achuca-  
rro, Tello, del Río Hortega, Pi y Suñer, Pittaluga, Novoa  
Santos y sus próximos amigos; Hernando, Rodríguez Illera,  
y Ruiz Falcó, formaron una segunda generación que siguió  
la clara estela de sus maestros.

Jiménez Díaz al comentar lo que significa Marañón en  
la Medicina española dice: "Marañón, con algún otro de -  
su época, inauguraron en las primeras décadas del siglo -  
una orientación moderna, científica y universal en nues-  
tra Medicina".

Esta primera época, de intensa labor en todos los terrenos, pero de especial brillantez en cuanto a la endocrinología se refiere, pasa por varias alternativas puestas de relieve por Lain en su excelente prólogo a las Obras Completas del maestro, cuando dice: "Para entender con precisión e integridad suficientes la absorbente dedicación de nuestro Médico a la endocrinología, he aludido más de una vez a la confluencia de tres instancias: la constante inclinación de su inteligencia a la contemplación y al entendimiento de la vida humana en la concreción individual de esta, la situación del pensamiento médico en los primeros decenios de nuestro siglo y la peculiaridad fisiológica de las glándulas de secreción interna".

Este quehacer, este desarrollar su endocrinología lo realiza de diversa manera, a lo largo de esta primera época, que debemos ajustar a unas fechas comprendidas entre el fin de sus estudios (1.909) y el año 1.936.

El conjunto de hechos acaecidos en este período, y que tienen fiel reflejo en las obras que hemos investigado, se puede resumir con las palabras tomadas de Lain (prólogo citado): "El ejercicio de la clínica no puede ser correcto si el que lo practica no conoce dentro de sus posibilidades, el estado del saber médico en que el existe y actúa. Quien

no sea capaz de seguir con suficiencia los continuos avances de la investigación experimental-anatomopatológica, fisiológica, bioquímica, farmacológica, bacteriológica, etc., nunca rebasará como clínico, el nivel de la mediocridad. ¿Quiere decir esto que el clínico aspirante a la perfección, debe ser, a la vez, hombre de laboratorio?

Tal vez el Marañón joven, el que en 1.911, investigaba, con Sacristán, la viscosidad de los líquidos del organismo, el que ese mismo año presentaba ante la Asociación Española para el Progreso de las Ciencias una ponencia acerca de la diversa acción de los líquidos orgánicos y los extractos de órganos sobre el ojo de la rana enucleado hubiese dado una respuesta afirmativa. Acaso el Marañón de 1.931 a 1.935 -véanse sus publicaciones y especialmente sus trabajos con Collazo- siguiera pensando así. Pero la arrolladora multiplicación y la complicación creciente de las técnicas por un lado, y la reposada y lúcida madurez, que su pensamiento médico alcanzó en el exilio, le condujeron a pensar que la perfección del clínico en cuanto tal, exige su renuncia a la investigación en el Laboratorio. La realidad inmediata del enfermo -la realidad clínica- debe ser el campo de la actividad investigadora del clínico; a ella y sólo a ella debe aplicar su puntual conocimiento de cuanto en los laboratorios vayan haciendo fisiólogos, histopa-

tólogos, bacteriólogos, y farmacólogos.

El arte de curar, dice Mara<sup>ñ</sup>ón en 1.944 en su prólogo al libro Relatos clínicos de Endocrinología de E. Cantilo y C. Fernández, sólo saldrá con bien de la difícil encrucijada en que hoy se encuentra con "radicales reformas de la enseñanza, que permitan separar claramente la Medicina clínica de la Medicina investigadora: separarlas en cuanto a las personas; que serán unidas en cuanto a su conjunta eficacia".

El clínico, en suma, debe conocer las técnicas extra-clínicas; pero "salvo algunas excepciones que se podrían - contar con los dedos en la Medicina Universal", no debe por sí mismo practicarlas, y menos para hacer, acaso sólo por vanagloria, pseudoinvestigación experimental".

Estas palabras son para mí esclarecedoras y permiten comprender la evolución que se observa en los conceptos de Mara<sup>ñ</sup>ón en el estudio de la problemática tiroidea y su marcha a través de las tres épocas citadas.

Segunda época (1.936-1.946)..- Corresponde como ya hemos dicho, a su exilio. Este paréntesis en el que Mara<sup>ñ</sup>ón somete a revisión todo su pensamiento y confiesa haber teni

do tiempo de conocerse a si mismo, le hace dueño de su propia persona, y como dice Lain, logra la conquista de dos tesoros impagables cuando van juntos; la serenidad y la melancolía.

Refiriéndose a esta época, Marañón en 1.945, en un prólogo al libro Fundamentos y resultados de los tratamientos médicos y quirúrgicos de la epilepsia, de R. González Pinto y V. San Sebastián, escribe, aludiendo a la censura que la guerra civil y el exilio ponen en su ejercicio profesional: "Las dos etapas de mi vida de Medico en España; que son, casi, como dos vidas".

Lo citado aquí nos ayuda a comprender que en esta época observemos un hiato en su obra sobre el tiroides, pues aunque trabaja mucho en París y viaja a América, se ve privado del ejercicio característico en él, el de investigador clínico y su obra con respecto al tiroides, se resiente. Por otra parte, las escuelas inglesas y norteamericanas aportan en este momento elementos que ayudan a un desarrollo extraordinario de la endocrinología y que cambian muchos aspectos de ésta, destacando la concepción del eje hipotálamo-hipófisis-tiroides, intuitivo pero ahora claramente demostrado.

Quizás por ello considero que la aportación de Marañón en esta época y en el tema que nos ocupa, es repetitiva y carente de las cualidades a que nos tiene acostumbrados en la primera.

Tercera época (1.946-1.960)..- ¿Quiere decir esto, que el hombre se siente acabado?. En modo alguno. Es vitalmente joven quien pueda aguantar "el viento de cara" y él lo está haciendo.

Esta última época de su vida se destaca por su trabajo endocrinológico no interrumpido más que por su muerte, por lo continuado de sus intuiciones clínicas, por sus aportaciones singulares a la patología tiroidea, destacando, el síndrome A.B.D., el sentido defensivo de las enfermedades tiroideas y su experiencia enorme en el uso de los nuevos fármacos.

Destaca aquí también su gran ilusión por lograr lo ya citado sobre la investigación experimental y la clínica con la creación y puesta en marcha del Instituto de Endocrinología Experimental, pero quizá haya que aceptar que esta época tampoco tiene la altura de la primera y ello por dos imperativos fundamentales a mi juicio, el factor cronológico y el desarrollo en nuestro país de excelentes escuelas

médicas, que impulsaron a la par, en estos últimos años, la endocrinología española.

Me voy a ocupar ahora de destacar las aportaciones a mi juicio más importantes, de Marañón al conocimiento del tiroides.

Para una mayor claridad en la exposición, haré la valoración siguiendo el mismo esquema y los mismos apartados usados para describir su obra.

Anatomía del tiroides.- Marañón, el Marañón joven, se ocupó, por indicación de Oloriz, con gran interés, de las relaciones anatómicas del aparato tiroparatiroideo y como resultado publicó en 1,911, su libro Investigaciones anatómicas sobre el aparato paratiroideo del hombre (Estudio anatómico e histológico de la región tiroidea de 180 cadáveres). Madrid, 1.911 y dos trabajos afines. Estado actual de los conocimientos anatómicos y fisiológicos sobre las glándulas paratiroides.- R.C.M. 1.911-6-366 y 7-14. El Aparato paratiroideo en el hombre, C.A.M.Q., Madrid, Diciembre 1.911.

En estos estudios se trata con minuciosidad el tema de las relaciones anatómicas del aparato tiroparatiroideo y se exponen unos conceptos personales que contribuyen a -



modificar algunas ideas hasta entonces vigentes de las relaciones entre tiroides y paratiroides, haciendo crítica fundamentada de trabajos de Kohn hasta entonces muy aceptados.

Son dentro de este trabajo muy interesantes sus aportaciones al conocimiento de los llamados tiroides accesorios y su meticoloso estudio de los tiroides aberrantes.

En este trabajo Marañón los clasifica topográficamente y aclara sus relaciones con el tiroides principal.

La existencia de estos tiroides accesorios y aberrantes son para Marañón, una clara explicación para entender, la supervivencia y buena tolerancia de algunos animales, en series de experimentos en que se practicaba la tiroidectomía total.

Fisiología del tiroides.- Desde este punto de vista, y teniendo en cuenta las ideas expuestas en la primera parte de la tesis, resume los hechos que él acepta de entre los fundamentos fisiológicos vigentes en la época.

Aporta ideas claras, como el concepto de que el metabolismo esta regido por increta tiroidea. Destaca el efecto de la increta tiroidea sobre el metabolismo hidrocarbo-

nado, el de las grasas, el agua y el sodio y aplica con gran claridad y concisión las bases fisiológicas para explicar - los hallazgos en la clínica, sobre todo en los síndromes de hipo o hiperfunción tiroidea.

De esta época experimental, que pronto abandonará, son sus trabajos: El glucógeno del tiroides, 1.911, sobre la acción midriática del tiroides y del suero de los basedowianos, 1.911, sobre la semiología y patogenia de la delgadez y el adelgazamiento, 1.913.

Comportamiento de las sustancias midriáticas del suero de los basedowianos simpaticotónicas y vagotónicas, 1.913.

Destaca el papel del tiroides en la fisiología y fisiopatología del crecimiento en sus Cronopatías.

Estudia, en su Tesis Doctoral, la influencia de la secreción tiroidea en la sangre.

Las propiedades inmunígenas de ésta, su coagulabilidad, morfología, sus propiedades físico-químicas, dependen en parte, para Marañón, de una correcta actividad tiroidea.

En sus numerosos trabajos globales sobre la doctrina -

de las secreciones internas, sitúa al tiroides en íntima correlación funcional.

Intuye la posibilidad de la existencia de más de una hormona tiroidea.

En 1.946, con su regreso a la docencia, acepta las nuevas teorías surgidas durante su exilio y considera a la doctrina endocrinológica de carácter simplista, vigente hasta entonces, superada por las nuevas aportaciones. Siempre buen prosista, considera la nueva filosofía del tiroides como una ventana abierta por donde penetra un aire fresco.

Marañón, que fue muy criticado veinticinco años antes por Gley, cuando defendía su concepto de las hormonas, ve ahora por medios rigurosamente científicos confirmadas sus hipótesis. Una vez más, la intuición marañoniana triunfa al aceptar todos la resíntesis hormonal periférica.

Otro triunfo para Marañón, en esta época, es la puesta al día por medios rigurosamente experimentales, del concepto de las relaciones neuro-hormonales que él había intuido años atrás en muchas de sus publicaciones sobre la doctrina de las secreciones internas.

Su viejo concepto sobre diabetes e hipotálamo, se sanciona y se acepta en las nuevas ideas.

El papel que juega el tallo hipofisario en la secreción tiroidea, ahora es claro y reconocido con argumentos contundentes, también, era una vieja idea de Marañón.

Patología.- Es a mi juicio en la clínica donde Marañón alcanza niveles más altos de brillantez.

Marañón fué y será siempre recordado como investigador clínico genial. Su clara inteligencia, después de abandonar sus primeros pasos en el terreno de lo experimental, - la aplica con intensidad a la investigación clínica.

Destaca dentro de este apartado, y en su primera época, su concepto del hipertiroidismo como una hiperfunción, en - contra de las ideas de algunos autores entre los que se encuentra Gley. Sus argumentos en favor de esta tesis, expuestos en el texto, son científicamente irreprochables.

Sugiere Marañón, y años más tarde se confirma, la posible existencia de más de una hormona tiroidea, dotadas - de acción diferente. Crea en consecuencia con lo anterior, el término de hiperfunción o hipofunción completa o incompleta.

Niega también, dada su patogenia y su clínica, el carácter de enfermedades autóctonas a las hiper o hipo-secreciones tiroideas, aceptándolas como síndromes.

Distingue más tarde dos mecanismos patogénicos para explicar el exoftalmos hipertiroideo, que a mi juicio creo que hay que resaltar. Uno el de origen hipertiroideo; otro, el de origen hipotalámico, intuyendo la existencia de una hormona exoftalmizante que está en trance de ser aceptada en la actualidad.

Sobre la semiología de las enfermedades tiroideas, son importantes en la obra de Marañón gran número de aportaciones; no olvidemos que hay que considerarlo más que otra cosa como un clínico que investiga con excepcional lucidez.

Sus estudios sobre el metabolismo basal con Carrasco Cadenas están llenos de datos originales; entre ellos, el cambio de las cifras standard, hasta entonces aceptadas.

Hoy en día se puede leer en algunos artículos firmados por grandes expertos en Endocrinología que lo mejor que se puede hacer con un metabolímetro es tirarlo al cubo de la basura, pero en esta época que estudiamos Marañón extrajo de una técnica no selectiva, hecha por él con riguroso pro

cedimiento, muchas conclusiones de interés científico, como las que le condujeron a su descripción de los síndromes atenuados de hipotiroidismo.

El Metabolismo hidrocarbonado, desde una base de investigación clínica, fue bien estudiado por Marañón en las enfermedades tiroideas. Destacan aquí sus trabajos con Jimena.

La acción de la hormona tiroidea sobre la obesidad y el adelgazamiento y la semiología de ambas situaciones dieron lugar a múltiples trabajos de Marañón y su escuela, - que aparecen citados en la tesis y los datos bibliográficos.

Quizá destaque entre ellos su concepto del adelgazamiento fisiológico del hipertiroideo.

El desarrollo y la morfogénesis son ampliamente estudiadas por nuestro autor, en relación con el tiroides, y le sirven de base para estudios históricos.

La acción protectora del tiroides sobre la sexualidad, es quizá una de sus aportaciones más brillantes y que conservan actualidad.

Sus descripciones sobre la sexualidad en el hiper o hipotiroidismo, están llenas de un agudo sentido clínico.

Las descripciones de la macrogenitosomía en el cretino, y su origen hipofisario, plenas de originalidad, fueron descritas a contracorriente.

Su estudio semiológico de la piel en la patología tiroidea contiene múltiples aciertos y aportaciones originales, de gran valor clínico.

Destaca el concepto de la mano hipogenital, en la que Marañón excluye su origen hipotiroideo, aunque acepta su - presentación frecuente en el hipotiroidismo juvenil.

Es también interesante su aportación al conocimiento de las dermatosis para-mixedematosas.

Sus aportaciones a las alteraciones cardiovasculares en las enfermedades tiroideas, no revisten a mi juicio especial interés.

Sobre las alteraciones psíquicas y glándula tiroides, aporta una idea clara: la hiperexcitabilidad es propia del hipertiroideo. Las otras manifestaciones asociadas, son -

enfermedades autóctonas, entroncadas en un terreno alterado por el disturbio tiroideo.

Los síntomas neurovegetativos, muy ricos en los grandes síndromes tiroideos, son estudiados y descritos por Marañón con minuciosidad y suponen, en mi opinión, una de sus aportaciones más importantes.

Con respecto al hipertiroidismo, considera como síntomas de estirpe neurovegetativa, los oculares, la inestabilidad vasomotora y la inestabilidad térmica.

Sus trabajos sobre el exoftalmos sufren las variaciones conceptuales del desarrollo de la Endocrinología y quizá lo más original de su obra sea la crítica de la frecuencia del exoftalmos.

Para Marañón, el exoftalmos, en el conjunto del hipertiroidismo, no es tan frecuente como para apellidar a una enfermedad.

Otra aportación original es su idea de atribuir y relacionar el exoftalmos unilateral del hipertiroideo con la miopía.



Su relación patogénica de ciertos tipos de exoftalmos como un fenómeno de mixedema local, escandalizó en su momento a más de una escuela. El tiempo y el conocimiento profundo del eje hipotalamo -hipofisis- tiroides, vinieron a darle la razón.

Distinguió, muy precozmente, la existencia de dos tipos de exoftalmos, uno el inquieto, de origen tiroideo, y otro el tranquilo, que luego atribuyo a la hipófisis, incluyendo como mecanismo la acción de una hormona distinta a la tirotrópica. Aun hoy, veinte años más tarde, y pese al progreso enorme del conocimiento de la fisiología y fisiopatología en estos últimos tiempos, se acepta esta otra hormona, aunque sin absoluta seguridad.

Los trastornos vasomotores son también un aporte importante en la semiología de estos enfermos.

Marañón describe como manifestación clínica de ellos, su signo de la mancha roja, que es conocida universalmente como signo de Maraño.ñ.

Estudia de forma muy completa este signo, y otros similares, como el de Lian, en su serie de trabajos sobre los signos de proyección visceral.

Los trastornos de la termo-regulación en las enfermedades tiroideas ocupan un lugar importante en los trabajos de Marañón. Es una preocupación del Marañón joven, que - continua hasta sus últimos años.

Los síntomas locales de las enfermedades tiroideas - son profusamente estudiados por Marañón desde su juventud. La palpación profunda del tiroides en estado normal y patológico, data de 1.911.

Sin embargo, considero que lo más original es la descripción de la maniobra de su nombre para el diagnóstico - del bocio intratorácico. Como ocurre con muchas aportaciones españolas, este signo, descrito por primera vez por Marañón, es, no obstante, conocido fuera de nuestras fronteras como signo de Pemberton.

Las alteraciones hematológicas en la patología tiroidea fueron motivo de su tesis doctoral y de publicaciones posteriores.

Quizá lo más original sea la relación de dichas alteraciones con el estado constitucional, más que con la propia alteración tiroidea. Los trastornos de la coagulación en los hipotiroideos fueron otra de las aportaciones origi

nales de Marañón en este terreno.

El comportamiento de la glucemia en los diversos esta  
dos patológicos del tiroides y su valoración clínica fue-  
ron objeto de estudio por Marañón y su escuela, pero no  
creo que aporten nada destacado a lo ya escrito.

Más interesantes son sus estudios, con Morros, sobre  
las alteraciones del equilibrio ácido- básico y su rela-  
ción con el hipo y los vómitos de hipertiroideo.

Fiel a su concepto de una medicina científica pero -  
clara y sin artificios, Marañón crítica el gran número de  
pruebas surgidas en los primeros decenios de la Endocrino-  
logía, tras muchas de las cuales sólo hay un deseo de no-  
toriedad y nula eficacia.

Se ocupa sin embargo, en numerosos trabajos, de sacar  
el máximo conocimiento y rendimiento al metabolismo basal.

Clínica.- Haremos aquí solamente un breve repaso de  
la patología tiroidea, tal como fué vista por Marañón, pro-  
curando entresacar aquellas aportaciones que considero va

liosas y originales.

Sobre la etiología de la enfermedad hipertiroidea, el autor acepta elementos ya descritos por otros autores, pero quizá destaca su preocupación por el papel que ejercen las infecciones en el hipertiroidismo; numerosos trabajos desde el principio de su obra hasta el final, sobre hipertiroidismo y tuberculosis, son prueba palpable de lo dicho.

El Basedow yódico es estudiado por él pero no aporta nada nuevo a lo ya conocido.

La relación factor emocional e hipotiroidismo es estudiada de forma completa y constituye parte de las valiosas aportaciones del autor al conocimiento psicobiológico de la emoción.

Es también destacable aquí la relación que Marañón es tablece entre climaterio e hipertiroidismo.

La anatomía patológica de esta enfermedad, descrita en sus libros, es un fiel trasunto de las ideas de la época, que no es experto en este terreno.

Sobre la clínica de la enfermedad hipertiroidea llama la atención su descripción del "cuello tiroideo" y todo el conjunto de síntomas originales descritos en páginas anteriores.

Aporta con Blanco Solar el concepto de la frecuencia de las lipodistrofias en los hipertiroidismos.

Esta observación, publicada en 1.928, es para nosotros un claro antecedente del síndrome A.B.D., descritos casi - veinte años más tarde.

El hipo, los vomitos y los síndromes abdominales, en el hipertiroidismo, fueron estudiados meticulosamente por Marañón, aunque estos últimos ya habian sido descritos previamente. (Mc Ewan).

La acidosis presente en el hipertiroidismo explica para Marañón algunos de sus síntomas: polipnea, arritmia respiratoria, hipo y vómitos y justifica el buen efecto de la insulina.

Como forma clínica del hipertiroidismo aporta Marañón, en el año 1.949, la descripción de un síndrome caracterizado por tres elementos básicos. La adiposidad, los síntomas

basedowianos y la distermia y lo denomina síndrome A.B.D.

La lipodistrofia cefalotorácica y el hipertiroidismo ya habian sido estudiadas previamente por el autor.

Considero esta aportación, que está extensamente descrita en el texto, como una de las brillantes de lo que yo he dado en llamar su tercera época.

La relación hipertiroidismo y craneopatía metabólica, es considerada rara por Marañón, aunque posible en las formas hipertiroideas de origen central.

El autor estudia los síndromes hipotiroides a partir de una clasificación: El mixedema espontáneo del adulto, el hipotiroidismo benigno, el mixedema infantil o cretinismo esporádico y por último la caquexia estrumipriva.

Este tipo de enfermos son descritos por Marañón a lo largo de sus numerosas obras y libros sobre el tema con la gran minuciosidad que dedica a sus descripciones clínicas. Destacan por su originalidad el descubrimiento de los trastornos de la coagulación en el mixedematoso y la descripción de ciertos casos asociados a macrogenitosomía, levemente citados por otros autores, en el mixedema infantil.

Afirma que la repercusión genital en las enfermedades del tiroides humano no siempre es total y definitiva.

En 1.950 describe este problema de las macrogenitosomías, clasificándolas más bien de macropenisomías, y dotándolas de un origen hipotálmico.

Estas macrogenitosomias no se acompañan, en la patología que nos ocupa, de pubertad precoz ni de desarrollo e incremento de otros caracteres sexuales.

La insuficiencia genital del mixedematoso dice Marañón que en muchas ocasiones, aunque con carácter tardío e incompleto, se rehace.

Barajando los mismos mecanismos recientemente citados, el autor describe en 1.954 el mixedema de origen hipofisario-hipotalámico, y cambiando las antiguas ideas sobre la aplasia tiroidea como responsable del mixedema infantil, - afirma que el 80% de los mixedemas infantiles tienen origen hipofisario y no primitivamente tiroideo.

Destaca en la etiología de estos mixedemas, la alta incidencia de malformaciones congénitas. Esta relación - malformaciones congénitas- patología de las glándulas de -

secreción interna, le preocupó mucho y fué motivo de numerosas publicaciones y las dió a conocer con la denominación de síndromes de embriopatía endocrinopática.

Otro tema tratado con gran amplitud y originalidad por Mara<sup>ñ</sup>ón, son una serie de cuadros clínicos variados, fáciles de confundir con otras situaciones patológicas, y en los que el estudio de su metabolismo, dice el autor, permite asociarlos al hipotiroidismo.

Son los llamados hipotiroidismos larvados.

Aunque primeramente descritos por Thibierge, fueron luego ampliamente estudiados por Hertoghe y Levi-Rotschild.

Mara<sup>ñ</sup>ón los estudia de manera completa y les presta su propia personalidad, describiendo varios tipos como el edematoso, el adiposo, el circulatorio, el hemi-distrófico el nervioso, etc., y las tomas de hipotiroidismo leve en la infancia.

Otra descripción original de Mara<sup>ñ</sup>ón es la de un grupo de estados de hipometabolismo, no mixedematoso. Son casos, que sin ofrecer sintomatología alguna que les permita relacionarlos con el hipotiroidismo, presentan cifras de meta-



bolismo basal tan bajos que según el autor, obliga a pensar en un fondo hipotiroideo. Este capítulo, ampliamente tratado en nuestro trabajo, me planteó siempre una duda. ¿Cuántos de los cuadros descritos resistirían un moderno estudio de la función tiroidea? ¿Cuántos continuarían - después de ello, siendo etiquetados como de origen hipotiroideo?

Sus descripciones y trabajos sobre el bocio esporádico no tienen, a mi juicio, nada original que resaltar, aceptando el autor las ideas de la época, en sus perfiles patogénicos y clínicos, hoy completamente superados.

La aportación de Marañón al estudio del Cancer de tiroides es escasa y sin nada que resaltar.

En la primera y segunda de las épocas descritas en la vida científica de Marañón, esta enfermedad es de rara - presentación en nuestro país y a pesar de sus dos comunicaciones sobre el tema no hay nada destacable en ellas.

Realmente, la oncología adquiere su vigor en la última fase de su tercera época.

La valoración del cancer de tiroides de los primeros

45 años de este siglo y la actual, no guardan ninguna relación y todas las primitivas descripciones, incluidas las de Marañón, han sido superadas.

De sus descripciones, sobre los procesos parasitarios e inflamatorios del tiroides, destaca la tiroiditis climática, de la que hace una descripción completa hacia 1950. Marañón ya había reunido 10 casos en la tercera edición de su Edad Crítica, libro publicado en 1919.

El resto de sus descripciones sobre las estrumitis y tiroiditis no aporta datos originales, ya que como el cáncer de tiroides, este capítulo, en todas sus facetas, es de desarrollo más posterior a la muerte del autor.

Bocio y cretinismo: La opinión de Marañón sobre este problema de grave repercusión social en los primeros decenios de este siglo, es considerar a la endemia cretínica - como un proceso degenerativo que evoluciona con grados distintos de gravedad. Según el autor, el verdadero lugar - para describir esta patología no sería un tratado de endocrinología, sino un tratado de enfermedades sociales, como pelagra, la avitaminosis, etc.

Pese a todo lo dicho, el tiroides es la glándula prin

principalmente afectada en algunos casos la única.

Marañón dedicó muchas páginas a este tema en todas sus vertientes, estudió su patogenia, sus posibilidades terapéuticas y creó un clima de conciencia nacional sobre el problema en España, que culminó con el viaje que realizó a las Hurdes con Alfonso XIII.

Se ocupó de describir las localizaciones más importantes en nuestro país, manteniendo una copiosa correspondencia con médicos de todas las regiones.

Aportó su experiencia española al Congreso Internacional del Bocio celebrado en Berna en 1.928.

Estudia con detalle todos los factores posibles en el desarrollo de esta endemia y forma parte de aquel grupo de expertos que no creen en la etiología única.

Publica numerosos trabajos y hasta un libro. Bocio y cretinismo en España, y concluye en 1.930 aceptando que cada uno de los factores admitidos como posible causa, puede obrar de forma predominante, dando lugar al síndrome bocioso. Así se explica que en cada zona o grupo de zonas, la patogenia y epidemiología sean aparentemente distintas.

El gran mérito de Marañón es crear un factor común que sirve de base para todas las regiones y que es constante en todas ellas; la miseria, la falta de alimentación adecuada, la falta de comunicaciones y la consanguinidad; en una palabra, la falta de desarrollo, civilización e higiene.

Esta idea global del problema es aceptada por muchos - autores que citan a Marañón en innumerables trabajos.

Una vez más, el tiempo le daría la razón; la endemia - desapareció o se atenuó en muchos focos, al construir simplemente carreteras.

A lo largo de toda su vida, Marañón describe con distintos matices una cualidad propia de la patología tiroidea, y es lo que él ha dado en llamar el sentido defensivo de algunas enfermedades tiroideas.

Quiero decicar unas líneas a este problema, porque lo considero como una de sus aportaciones más personales.

El tema fue tratado, como digo, de antiguo por Marañón, pero quizá sus conceptos más claros están reflejados en una conferencia dada en Granada el año 1.954.

Acababa de aparecer, por aquella época, las publicacion

nes de Selye sobre el síndrome general de adaptación, y en ellas el autor atribuye al sistema endocrino un claro papel de defensa frente a las agresiones, responsabilizando a la hipófisis y suprarrenales de este cometido.

Marañón, en el tono objetivo y medurado que le caracteriza a lo largo de su vida, hace una crítica objetiva y lógica de las ideas de Selye, de aceptación universal, afirmando que la concepción de Selye presenta para él una objeción importante, y es la de localizar los procesos defensivos del organismo en esas glándulas.

Se pregunta el autor, a mi juicio con razón, el por qué de esa limitación. ¿Por qué otras glándulas de acción general no han de intervenir en el proceso?.

Si conocemos bien, dice Marañón, el mecanismo prehipofisario, estamos obligados a aceptar que la prehipofisis no sólo segrega la hormona corticotropa, sino también otras, cuya actuación sobre distintas glándulas de secreción interna, en trances dramáticos de la vida, es de conocimiento clásico.

Estas reacciones, por lo que al tiroides se refiere, no son siempre advertidas ni bien interpretadas.

Esta afirmación, con base experimental añeja desde - los trabajos de Houssay y de Cannon es, según Mara<sup>ñ</sup>ón, en el terreno clínico donde alcanza su mayor claridad y poder demostrativo.

Prueba su teoría citando una serie de enfermedades - circulatorias, metabólicas, nerviosas e infecciosas, con - una benignidad evolutiva sorprendente cuando se asocian a una hipofunción tiroidea, o cuando evolucionan dentro del marco de lo que él ha dado en llamar extinción fisiológica, senil, de la actividad tiroidea. Situación que clínicamente se puede desarrollar sin ninguna espectacular sintomatología.

Mara<sup>ñ</sup>ón afirma con este concepto la influencia protectora y defensiva que tiene en la evolución de las enfermedades citadas este hipotiroidismo, y lo demuestra palpablemente ya que si tratamos este hipotiroidismo leve haciéndole desaparecer, asistimos a un agravamiento inmediato de - la enfermedad asociada, taquicardia paroxística, diabetes, tuberculosis, etc.

Este caracter defensivo del hipotiroidismo se demuestra para el autor, clínicamente, por hechos tan llamativos, que permiten integrar al tiroides en el sistema de adapta-

ción.

Por todo lo que antecede, Marañón incluye a este hipotiroidismo dentro de lo que él llama enfermedades respetables, es decir, las que no se deben tratar.

Esto, a mi juicio, es otro de los pilares que nos hacen conceptuar a Marañón como investigador clínico notable.

Terapéutica.- Los conceptos que cito en la primera parte de la tesis dedicada al tratamiento de las enfermedades tiroideas constituyen para mí todo un cuerpo de doctrina sobre terapéutica endocrina general, expuestos con una claridad y síntesis reveladoras de la capacidad del autor que nos ocupa. No hay sin embargo grandes diferencias entre este esquema y otros consultados en esta primera época. No hay grandes aportaciones que tengan carácter de singularidad.

Respecto a la terapia específica de algunas enfermedades tiroideas, quizá destaque en su primera época la tendencia conservadora de Marañón en el tratamiento de la enfermedad de Basedow, donde limita las indicaciones quirúrgicas - y preconiza el empleo de la anestesia local.

Esta actitud la juzgo inteligente, pues a pesar de -

las estadísticas publicadas por aquellos años, (1.930), la cirugía de la enfermedad de Basedow no estaba exenta de morbilidad y mortalidad, y en cuantía que yo me atrevería a calificar de más importante que la que aparece en las publicaciones de aquellos años. El trabajo de Lahey, el gran cirujano norteamericano, publicado en Clínicas Quirúrgicas de Norteamérica el año 1.926, y que he releído con gran atención, es una prueba palpable de cuanto antes he dicho.

Con el paso del tiempo, y el impresionante avance de los diferentes sectores de la cirugía, Marañón se hace más intervencionista y aconseja inclusive la práctica en los casos importantes de enfermedad de Basedow, de la tiroidectomía total, momento que tuve ocasión de vivir directamente en su servicio.

El autor, como ya queda dicho, valora mucho los factores de ansiedad en la génesis del hipertiroidismo; en consecuencia, también destaca la importancia del reposo psíquico, la psicoterapia y la sugestión en el tratamiento del hipertiroidismo.

La medicación yodada en esta enfermedad, la considera como paso previo a la cirugía, siendo este su único empleo.



Como terapéutica peculiar de Mara<sup>~</sup>ñon y su escuela en ciertos tipos de hipertiroidismo, figura las inyecciones intraparenquimatosas de productos yodados. Esta técnica le produjo algunas estrumitis leves.

Después de la introducción en la farmacopea en 1.942, de los tioderivados, la terapia médica del hipertiroidismo sale de su oscurantismo, mantenido durante 40 años, e inicia una etapa de eficacia real.

Mara<sup>~</sup>ñon y su escuela publican numerosos trabajos sobre su experiencia en el manejo de estos fármacos, y el autor hace en 1.948 un estudio completo de ellos, valorando su acción farmacológica, indicaciones y posología.

Es interesante resaltar aquí, su punto de vista sobre las dosis que se deben de usar, disentiendo del criterio de los autores americanos y abogando por el empleo de unas dosis más reducidas. Se preocupa también de estudiar profundamente sus efectos secundarios (Mixedema post-tiuracilo).

Mara<sup>~</sup>ñon y su escuela proponen en 1.950 el empleo de una nueva droga, hasta entonces usada como antiepileptica para tratar el hipertiroidismo.

Se trata de la dimetil-hidantoina, conocida con el nom~

bre comercial de Vincidol.

Aparecen numerosas publicaciones de él y sus colaboradores, e incluso alguna monografía dedicadas al fármaco. - Hemos de decir, en honor a la verdad, que el Vincidol duró lo que Mara<sup>~</sup>ñón.

Después de su muerte, su empleo fue disminuyendo porque su acción como antitiroideo demostró mucha menor eficacia que los tiuracilos.

Sobre sus conceptos acerca de la terapia de los hipotiroidismos tampoco cabe destacar nada que lo separe del resto de los autores.

Sin embargo, sobre el uso de la opoterapia tiroidea, publica numerosos trabajos, demostrando su caracter de medicación mordiente y que otorga a esta terapéutica un campo de acción mucho más amplio que el propiamente hipotiroideo.

Sobre la terapéutica del bocio esporádico, considero que las ideas de Mara<sup>~</sup>ñón no se separan de la normativa general aceptada.

Más interesantes son los criterios del autor en la -

terapia del mixedema infantil.

Considera a la acción de la opoterapia tiroidea en el mixedema infantil como una de las más brillantes que es posible observar en nuestra terapéutica.

La remisión de los síntomas que, con la terapéutica, se observa en estos casos, es realmente espectacular.

Sin embargo cita los distintos resultados obtenidos - en los casos de mixedema dependientes de una hipofunción - tiroidea, y de aquellos otros cuyo origen es hipofisario, a tal punto que el resultado definitivo sirve como diagnos tico diferencial entre ambas formas.

En los mixedemas de origen hipofisaria, la mejoría es incompleta y el enfermo adopta un aspecto, que Marañón no duda en denominar estado acondroplasoide post-opoterapia.

Concluiremos esta evaluación personal de la aportación de Marañón al conocimiento del tiroides, con algunas palabras sobre las medidas terapéuticas en la endemia bociocre tinica.

El autor afirma que si la patogenia aceptada es mul-

tiple, una sola medida terapéutica, como la profilaxis por yodo, no resolverá todos los casos.

La aportación quizá más equilibrada a la solución de este problema, es la consideración por Marañon, de una serie de hechos comunes a la endemia, como la miseria, el aislamiento y la consanguinidad, afirmando que compete al médico el denunciar esta grave situación social, y al Estado resolverla. Apoya sus argumentos en la aminoración de la endemia con simples medidas higiénicas y al mejorar los medios de comunicación.

## C O N C L U S I O N E S

De todo lo anteriormente descrito, podemos obtener las siguientes conclusiones:

1<sup>a</sup>) Marañón es ante todo un patólogo, un hombre interesado en el conocimiento de los muchos aspectos del - saber Médico, pero sobre todo con un decidido interés por el estudio y conocimiento de las glándulas de secreción interna.

2<sup>a</sup>) Ese gran interés, quizá provocado por sus maestros Oloriz, Sañudo, y Madinaveitia, le conduce a preocuparse de forma especial por el estudio de las glándulas de - secreción interna, individualizándolas del conjunto de la Patología en que estaban englobadas. Este hecho le convierte en el pionero de los estudios endocrinológicos en nuestro país.

3<sup>a</sup>) Como gran patólogo que fué, tuvo una tendencia - a considerar la endocrinología de una forma global. Sus - numerosas páginas dedicadas a tal especialidad como doctrina de las secreciones internas, así lo demuestran. Con - ello, no hace más que manifestar desde un principio la interdependencia entre las glándulas de secreción interna, luego tantas veces demostrada.

4<sup>a</sup>) Su consideración de las hormonas como moldes y andamiajes de la biología individual, es sin duda la aportación más brillante de Marañón a la Endocrinología.

5<sup>a</sup>) Desglosando de ella, a la glándula tiroides, - las aportaciones de Marañón a su estudio son importantes. Destacaremos muy brevemente los logros más trascendentes por él obtenidos, teniendo siempre en cuenta la necesidad de enmarcar su obra científica, para su mejor comprensión, en tres épocas que abarcan, respectivamente, los periodos 1.909-1.936, 1.936-1.946 y 1.946 hasta su muerte en 1.960. Epocas muy dispares, por razones de tipo biográfico e histórico, fáciles de comprender.

6<sup>a</sup>) El Marañón joven, anatómico por el estímulo de - Oloriz, demuestra, no obstante esta provisionalidad, su - clara inteligencia e independencia de criterio al enmendar por medio de una seria investigación anatómica los errores existentes entonces sobre la anatomía del aparato Parati-roideo, clasificando además de forma irreprochable los tiroides accesorios y aberrantes.

7<sup>a</sup>) El Marañón fisiólogo nos deslumbra con sus intuiciones. Abandonará precozmente sus actividades como investigador puro, para dedicarse a la investigación clíni-

ca, y desde aquí, con un caracter de observación que realmente merece la calificación de genial, intuye todo su cuerpo de doctrina fisiológica, que muchas veces será luego sancionada por las aportaciones de la investigación experimental.

8<sup>a</sup>) Hay que preguntarse, como lo hace entre otros Bottella, cómo Marañón, partiendo de la simple observación clínica, enuncia principios que posteriormente los años se encargan de confirmar. Quizá concurrieran en él las tres cualidades exigidas por Cajal para ser un buen investigador: el amor a la observación de la naturaleza, el espíritu independiente y la rebeldía para no aceptar lo que la Ciencia admite como consagrado, si aquello no coincide con lo personalmente observado.

9<sup>a</sup>) Dentro de sus intuiciones fisiológicas cabe apuntar su idea de la correlación funcional del tiroides, el concepto de las relaciones neuro-hormonales, el papel que juega el tallo hipofisario en la secreción tiroidea, la posible existencia de más de una hormona tiroidea, dotadas de acciones diferentes.

10<sup>a</sup>) El Marañón clínico es el investigador que sabe ver y aprehender la realidad del enfermo, practicando con



rasgos de genialidad acusada, a lo largo de su vida, la virtud del saper vedere.

Como consecuencia de ello, sus aportaciones a la clínica de las enfermedades tiroideas son numerosas e importantes y sus descripciones en semiología únicas.

11<sup>a</sup>) En lo que al hipertiroidismo se refiere, destaca su concepción del mismo como una hiperfunción en contra de las ideas de otros autores, entre ellos Gley, lo que le lleva a crear en consecuencia, los conceptos de hiperfunción o hipofunción, completas o incompletas.

12<sup>a</sup>) Es de resaltar su estudio acerca del mecanismo patogénico del exoftalmos hipertiroideo, que le llevó a intuir la existencia de una hormona exoftalmizante, las relaciones entre exoftalmos y miopía para explicar el tipo de exoftalmos unilateral. Es de recordar también su teoría acerca de la relación patogénica entre exoftalmos y mixedema.

13<sup>a</sup>) En el campo de la metabolimetría basal, sus aportaciones contribuyeron a modificar las cifras standard hasta entonces admitidas.

14<sup>a</sup>) Dentro de su contribución al estudio de las alteraciones metabólicas en las enfermedades hipertiroides - destaca su concepto del adelgazamiento fisiológico.

15<sup>a</sup>) La acción protectora del tiroides sobre la sexualidad es quizá una de las aportaciones más brillantes de - Marañón, y que conserva plena actualidad.

16<sup>a</sup>) Nuestro autor estudia y describe con minuciosidad los síntomas neurovegetativos en los grandes síndromes tiroideos, muy especialmente los oculares, la inestabilidad vasomotora y la térmica. Destacan aquí su signo de la mancha roja así como sus trabajos sobre los signos de proyección visceral y la relación fiebre y enfermedades tiroideas.

17<sup>a</sup>) En el terreno de la exploración tiroidea, resalta la descripción de la maniobra que lleva su nombre para el diagnóstico clínico del bocio retroesternal o intratorácico.

18<sup>a</sup>) La relación factor emocional-hipertiroidismo, es estudiada por Marañón de forma completa y constituye una - de sus valiosas aportaciones al conocimiento psicobiológico de la emoción.

19<sup>a</sup>) Su afirmación, en 1.928 y en estudios llevados a cabo en colaboración con Blanco Soler, de la frecuencia de las lipodistrofias en enfermas hipertiroideas, constituye el antecedente primero de lo que en 1.949 describirá como síndrome A.B.D. La introducción de este síndrome en la patología del tiroides es una de las más brillantes de su tercera época científica.

20<sup>a</sup>) Destaca también su descripción, en 1.954, del mixedema infantil de origen hipofisario-hipotalámico, que cambia las ideas sobre la aplasia tiroidea como responsable de esta modalidad de mixedema.

21<sup>a</sup>) Marañón se ocupó de la alta incidencia de malformaciones congénitas en el mixedema describiendo los síndromes de embriopatía endocrinopática.

22<sup>a</sup>) Son de subrayar también sus valiosos trabajos sobre los hipotiroidismos larvados, que estudió con amplitud y originalidad, así como los dedicados a los que denominó estados de hipometabolismo no mixedematoso.

23<sup>a</sup>) En el campo de la oncología tiroidea y procesos inflamatorios de las glándulas la aportación de Marañón es poco importante salvo su descripción de la estrumitis del

climaterio, ambos capítulos se han desarrollado con posterioridad a su obra.

24<sup>a</sup>) El problema bocio-cretinismo, tan estudiado por Marañón y motivo de tantas publicaciones por su parte, - creó un clima de conciencia nacional en España al subrayar la existencia de un factor común por debajo de sus diferentes etiologías: la miseria, la falta de alimentación adecuada, la falta de comunicaciones; en resumen, la falta de civilización e higiene.

25<sup>a</sup>) Dentro del campo de la patología tiroidea no puede olvidarse una de las aportaciones fundamentales de Marañón: el sentido defensivo de algunas enfermedades tiroideas, que ocupó tempranamente a nuestro autor, pero fue exployado especialmente en el año 1.954 tras la publicación, por --- Selye de su famoso síndrome general de adaptación. Junto al papel de la hipófisis y de las glándulas suprarrenales, Marañón subraya la importancia del tiroides como factor - protector y defensivo en la evolución de determinadas enfermedades circulatorias, metabólicas, nerviosas e infecciosas. A nuestro endocrinólogo se debe la inclusión del hipotiroidismo dentro de lo que denomina enfermedades respetables, esto es, que no deben tratarse por cumplir una - misión biológica protectora.

26<sup>a</sup>) La aportación de Marañón a la terapéutica de las enfermedades tiroideas es a mi juicio menos importante que las que realizó en los dominios de la fisiología y de la clínica.

27<sup>a</sup>) Como terapéutica peculiar de Marañón y su escuela en ciertos tipos de hipertiroidismo figuran las inyecciones intraparenquimatosas de productos yodados. Después de la introducción en la farmacopea, en 1.942, de los tioderivados la terapia médica del hipertiroidismo sale de su oscurantismo para iniciar una etapa de eficacia real. Marañón y su escuela adquieren enorme experiencia en el empleo de estos fármacos y a diferencia de la mayor parte de los autores anglosajones aconsejan el empleo de dosis bajas.

28<sup>a</sup>) Marañón y sus colaboradores introducen en 1.950 la dimetil-hidantoina hasta entonces usado como antiepileptico en el tratamiento del hipertiroidismo, el tiempo demostró la superioridad de los tiuracilos sobre este preparado.

29<sup>a</sup>) Nuestro autor destaca el uso de la opoterapia tiroidea como medicación mordiente, aportación que creo la más original en este capítulo. El carácter de medicación mordiente otorga a esta terapéutica un campo de acción

mucho más amplio que el propiamente hipotiroideo.

30<sup>a</sup>) Destaca la preocupación de Marañón y su escuela por el conocimiento de los síndromes secuela del tratamiento con las distintas drogas y así aparecen múltiples publicaciones sobre el mixedema post-Tiuracilo, el mixedema post-Vincidol y el estado residual post-opoterapia en el tratamiento de los mixedemas infantiles de origen hipofisario - que Marañón ha denominado estado acondroplasoide post-opoterapico.

31<sup>a</sup>) Iniciamos nuestra tesis recordando los comentarios de Marañón a lo perenne de la obra de Cajal y al concluir el trabajo hemos de preguntarnos ahora a nosotros - mismos, como conclusión última qué queda de perenne en la obra de Marañón en relación con el tiroides.

La Endocrinología es una Ciencia, dotada de enorme vitalidad, con un gran crecimiento y desarrollo. Desde la muerte de Marañón hasta la actualidad, muchos aspectos de los conocimientos tiroideos han cambiado de forma radical, como él ya presentía.

La etiología, fisiología, fisiopatología y anatomía patológica del tiroides han adquirido en estos últimos años

perfiles tan nuevos que borran por completo muchas de las antiguas concepciones.

Lo que persiste para mí, sin embargo, con aire fresco y nuevo son las aportaciones de Marañón al conocimiento clínico de las enfermedades tiroideas, a mi juicio, su más importante contribución al estudio de dicha glándula.

## B I B L I O G R A F I A



BIBLIOGRAFIA PARA LA INTRODUCCION: LA ANATOMIA,  
FISIOLOGIA, PATOLOGIA Y TERAPEUTICA DEL TIROI-  
DES AL INICIAR MARANON SU OBRA.

Libros:

- A) Luigi Luciani.- Fisiología Humana. Tomo I, 1.901.
- B) Bauer, J.- Secreciones Internas. Ed. Morata. 1.926.
- C) Pedro-Pons.- Patología y Clínica Médicas, Tomo V.

Artículos:

- 1) J.L. Reverdin, Revue médicale de la Suisse romande, segundo año, 1.882.
- 2) A. Reverdin, Ibidem, tercer año, 1.883.
- 3) Kocher, Archiv fur Klinische Chirurgie, Bd. 29, 1.883.
- 4) M. Schiff, Revue médicale de la Suisse romande, cuarto año, 1.884.
- 5) Colzi, Lo Sperimentales, Florencia, 1.884.
- 6) Horsley, Proceedings of the royal Society of London, vol. 40, 1.885-86.- International Beitr. Zur wissenschaftl. - Med., Bd. I, 1.891.
- 7) A. Von Eiselsberg, Archiv F. kl. Chir., Bd. 49, 1.895, Wiener klin. Wochenschr. Jahrg., V. 1.892.
- 8) Gley, Arch. de physiol. normale et pathol., 1.892-93, Archiv f. die ges. Physiol., Bd. 66, 1.897.
- 9) Vassale, Rivista sper. di Freniatria. 1.890-91-92-93-94-96-98.
- 10) Mousu, Comptes rendus de la Société de biologie, 1.893-97-98-99.
- 11) Fano y Zanda, Archivio per le scienze mediche, vol. XIII, 1.889.- Rivista clínica, 1.893.
- 12) Dutto y Lo Monaco, Rendiconti della R. Accademia dei Lincei, 1.895.
- 13) Baumann, Zeitschr. f. phys. Chem., Bd. 21, 1.896.
- 14) Baumann und Roos, Munch. med. Woch., 1.896.
- 15) Baumann und Goldmann, Ibidem, 1.896.
- 16) Cyon, Archiv f. d. ges. Phys. Bd. 70, 1.898.
- 17) Capobianco y Mazziotti, Giornales intern. di sc. med., - año XXI, 1.899.

- 18) Lusena, Fisio-patologia dell'apparecchio tiro-parati-roideo, Florencia, 1.899.
- 19) Gómez Ocaña, F.- El tiroides, 1.894.- Investigaciones sobre el tiroides y medicación tiroidea, Madrid, 1.895.- Nuevos hechos y viejas hipótesis sobre el aparato tiroideo.- Revista ibero-americana de Ciencias médicas, Madrid 1.899, núm. 1., cuyos puntos capitales consigna en su magistral obra:- Fisiología humana teórica y experimental, Madrid, 1.900, dos tomos.
- 20) Oswald, A.- El tiroides en la fisiología y patología, - Leipzig: Veit Co., 1.916.
- 21) Kendall, E.C.- "Chemistry of the thyroid secretion", The Harvey Society Lectures, 1.920-1.921. J.B. Lippincott - Comp., Philadelphia y Londres.- Ann. of. clin. med., vol. 1, pág. 256; 1.923 (Tomo XXIX, pág. 230).- Journ. of. - biol. chem., vol. 59, pág. XXXIX y vol. 63, pág. XI, - 1.924.- Proc. of the soc. f. exp. biol. a med., vol. 22, pág. 307; 1.925 (Tomo XL, pág. 595).
- 22) Harrington, Ch. R.- Biochem. journ., vol. 20, pag. 293.- (Tomo XLV, pag. 228).
- 23) Cori, Gerty.- "Wien. klin. Wochenschr", 1.921, pag. 485, u. Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Tomo XCV, pag. - 378, 1.922 (Tomo XXIX, pag. 86).- Schenk, P.: Klin. Wochenschr, 1.924, pag. 1.454 y 1.502.- Pfeiffer, H.: Arch. f. exp. Pharmacol. Tomo XCVIII, págs. 253, 1.923 (Tomo - XXIX, pag. 461).
- 24) Kepinow, L. y S. Metalnikow.- Cpt. rend. des séances de la soc. de biol. Tomo LXXXVII, pag. 210. (Ref. Endocrinology. Vol. 7, núm. 3, pag. 506).
- 25) Mansfeld, G.- Pflugers Arch. f.d. ges. Physiol. vol. 181, pag. 249, 1.920.
- 26) Mansfeld, G. U.L.V.Pap.- Pflugers Arch. f.d. ges. Physiol. vol. 184, pag. 281, 1.920.
- 27) Adler, L.- Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. vol. 86, pag. 159, 1.920. (vol. 115, pag. 350).- Zondek, B.- Klin. Wochenschr., 1.924, pag. 1.529.
- 28) Eppinger, H.- "Patología y terapéutica del edema humano y contribución al estudio de la función tiroidea". Berlin, Julius Springer, 1.917.
- 29) Asher, L.U.K.Furuya.- Biochem. Zeitschr. Tomo CXLVII, - pag. 390, 1.924 (Tomo XXXVII, pag. 450).
- 30) Asher, L.- Klin. Wochenschr., 1.924, pag. 308.- Asher, L. y K. Furuya: Biochem. Zeitschr. Tomo CXLVII, pag. 410, - 1.924 (Tomo XXXVII, pag. 450).- Asher, L. y J. Masuno: - Biochem. Zeitschr. Tomo CLII, pag. 302, 1.924 (Tomo --

- XXXIX, pag. 562).- Bierstein, R.M. y A.M. Rabinovitsch: Klin. Wochenschr., 1.925, pag. 2.013 (Tomo XLII, pag. - 66).
- 31) Literatur bei J. Bauer: Disposición constitucional de - las secreciones internas. 3. Aufl., Berlín: Julius Springer, 1.924, pag. 80.
  - 32) Hunt, R.- Americ. journ. of physiol. Vol. 63, pag. 257, 1.923 (Tomo XXIX, pag. 330).- Gellhorn, E.: Pflügers Arch f.d. ges. Physiol. Tomo CC, pag. 571, 1.923 (Tomo XXXIII, pag. 291).
  - 33) Grafe, E.- "Experiencias de la fisiología". Tomo XXI, de partamento II, 1.923.
  - 34) Boothby, W., J. Sandiford y J. Slosse.- "Esperimentos de la fisiología". Tomo XXIV, pag. 728, 1.925 (Tomo XLII, - pag. 431).
  - 35) Asher, L. y G.M. Curtis.- Biochem. Zeitschr. Tomo CLXVII, pag. 321, 1.926 (Tomo XLIII, pag. 881).- Asher, L.: Klin. Wochenschr., 1.926, pag. 1.088.
  - 36) De Quervain, F.- Schweiz. med. Wochenschr., 1.923, núm.1. Ergebn. d. Physiol. Tomo XXIV, pag. 701, 1.925.
  - 37) Schulze, W.- Klin. Wochenschr, 1.922, pag. 895; Arch. f. Entwicklungsmech. d. Organismen. Vol. 52, pag. 232, -- 1.922 (Vol. 28. pag. 298).
  - 38) Plummer, H.S.- Journ. of. the. americ. med. assoc., vol. 77, pag. 243, 1.921.
  - 39) Plummer: l.c.- Kowitz, H.L.- Zeitschr. f.d.ges.exp. Med., tomo XXXIV, pag. 457, 1.923.- Nobel, E. u. A. Rosenbluth: Zeitschr. f. Kinderheilk, tomo XXXVIII, pag. 254, 1.924 - (tomo XXXVII, pag. 124).
  - 40) Boothby, W.M., J. Sandiford, K. Sandiford u. J. Slosse.- Ergebn. d. Physiol., tomo XXIV, pag. 728, 1.925 (tomo - XLII, pag. 431).
  - 41) Breitner, B.- Wien. klin. Wochenschr, 1.912, núm. 2; - Mitt. a.d. Grenzgeb. d. Med. u. Chirurg., tomo XXIV, pag. 590, 1.912; Wien. klin. Wochenschr., 1.924, Sonderbeilage zu H. 38. Beitr. z. klin. Chirurg., tomo CXXXIV, pag. 380, 1.925 (tomo XLII, pag. 41).
  - 42) V.Wagner-Jauregg, J.- Wien. med. Blutter, 1.884, pag. - 771.
  - 43) Cannon, W.B. y P.E. Smith.- Transact. of. the assoc. Americ. physicians., vol. 36, pag. 382, 1.921 (vol. 28, pag. 371).
  - 44) Vease Bauer, J.- Konstitution Disposition usw. l.c. 3. -

Aufl. 1.924. S. 135 u. 317.

- 45) Murata, M.- Transact. of the Japan. pathol. Soc. Vol. 11, pag. 1. 1.921 (Bd. 29, S. 224); Kawakita, Sh., S. Suzuki a. Sh. Kagoshima: Ibid. Vol. 11, pag. 23, 1.921 (Bd. 29, S. - 225); Meyerstein, A.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 239, S. 350. 1.922 (Bd. 27, S. 344); Glanzmann, E.: Jahrb. f. Kinderheilk. Bd. 101, S. 1. 1.923 (Bd. 29, S. 385); Plaut, A.: Zeitschr. f. d. ges. exp. Med. Bd. 32. S. 300. 1.923 (Bd. 29, S. 277); Mc Carrison, R.: Brit. med. - journ. 1.923, num. 3.238, pag. 101 (Bd. 28, S. 373); Hintzelmann, U.: Arch. f. exp. Pathol. u. Pharmacol. Bd. 100. S. - 353. 1.924 (Bd. 33, S. 349); Verzar, F. u. F. Peter: Pflügers Arch. f. d. ges. Physiol. Bd. 206, S. 659. 1.924 (Bd. 40, S. 123); Verzar, F. u. B. Vasarhelyi: Ibid. Bd. 206, S. 675. -- 1.924 (Bd. 40, S. 123).
- 46) Evans, H. M. a K. S. Bishop.- Journ. of metabolic. research vol. 1, pag. 335, 1.922 (Bd. 28. S. 365).
- 47) Schick, B. u. R. Wagner.- Zeitschr. f. Kinderheilk, Bd. 30, S. 223. 1.921 (Bd. 22, S. 419) y Bd. 35, S. 263, 1.923 (Bd. 30, S. 416).
- 48) Weber, F. P.- Brit. journ. of dermatol. a. syphil. Vol. - 36, pag. 335. 1.924 (Bd. 38. S. 263).
- 49) Bauer, J.- Zeitschr. f. d. ges. Anat. Abt. 2: Zeitschr. f. Konstitutionslehre. Bd. 11, S. 147. 1.925 y Konstitutionelle Disposition l.c.
- 50) Iselin, H.- Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 93, S. 397. 1.908.
- 51) Zondek, H. y T. R. iter.- Klin. Wochenschr. 1.923, S. - 1.344 (Bd. 31, S. 388); Zondek, H.: Dtsch. med. Wochenschr. 1.924, S. 364 (Bd. 35, S. 49); Sjollem, B. y L. Seekles: Ref. Bd. 35, S. 358 (Orig. holl); Kylin, E.: Med. Klinik. - 1.925, S. 1.262 (Bd. 41, S. 374); Zondek, H. y H. Ucko: - Klin. Wochenschr. 1.925, S. 2.014 (Bd. 42, S. 264).
- 52) Boothby, W. M., a J. Sandiford, K. Sandiford u. J. Slosse. Ergebn. d. Physiol. Bd. 24, S. 728. 1.925.
- 53) Schiff, E.- Monatsschr. f. Kinderheilk. Bd. 27, S. 359. - 1.924 (Bd. 36, S. 110).
- 54) Falta, W.- l.c., S. 119; Zonder, H.: l.c., S. 95; Fahr, - Th.: Klin. Wochenschr. 1.923. Nr. 23, S. 1.109.
- 55) Sauer, H.- Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. (Bd. 40, S. 52).
- 56) Krauss, W.- Munch. med. Wochenschr. 1.911, S. 1.993. Arch. f. Augenheilk. Bd. 71, S. 277. 1.922 u. Bd. 72, S. 20, 1.912.

- 57) Vease Chiari, R.- Zeitschr. f. Konstitutionslehre. Bd. 1, S. 280. 1.914. Chvostek, F.- l.c.
- 58) Muller, F.- Therapie d. Gegenw. 1.925, S. 1, 49 u. 97.
- 59) Vease Oswald, A.- Schweiz. med. Wochenschr. 1.925, S. 50 (Bd. 39. S. 913).
- 60) Vease Wegelin, C.- l.c.; Bickel, G. u. E. Frommel.- Schweiz. med. Wochenschr. 1.926, S. 251 (Bd. 43, S. 487); Takane, K.: Virchows Arch. f. pathol. Anat. u. Physiol. Bd. 259, S. - 737. 1.926 (Bd. 44. S. 748).
- 61) Boothby, W., J. Sandiford.- K. Sandiford a. J. Slosse: l.c.
- 62) Aschoff, L.- Vorträge über Pathologie. Jena: G. Fischer, 1.925, S. 290 u. 304.
- 63) Rienhoff, W. F.- Bull. of John Hopkins hosp. Vol. 37. pag. 285. 1.925 (Bd. 43, S. 145).
- 64) De Quervain, F.- Ergebn. d. Physiol. Bd. 24, S. 709. 1.925.
- 65) Bauer, J.- Dtsch. Arch. f. Klin. Med. Bd. 107, S. 39, -- 1.912. Fortschritte in der Klinik der Schilddrüsenerkrankungen. Med. Klinik. 1.913. Beiheft. Nr. 5.
- 66) Marañón, G.- Ann. de med. Tomo IX, pag. 81 1.921.- Liek, E.- Dtsch. Zeitschr. f. Chirurg. Bd. 193, S. 246. 1.925 - (Bd. 43, S. 415).
- 67) Mayo, Ch. H.- Ann. of surg. Aug. 1.920.- Bram, J.- Goiter. Non surgical types and treatment. New York, 1.924.- Jackson, A. S.- Endocrinology. Vol. 8. Nr. 4, pag. 525, 1.924 - (Bd. 37, S. 294) u. Goiter and other diseases of the thyroid gland. New York: P. B. Hoeber, 1.926.
- 68) Veil, W. H.- Munch. med. Wochenschr. 1.925, S. 636 (Bd. 41, S. 315), Veil, W. H. u. A. Surm.- Dtsch. Arch. f. klin. - Med. Bd. 147, S. 166. 1.925 (Bd. 40, S. 519).
- 69) Maurer, E. u. St. Diez.- Munch. med. Wochenschr. 1.926, S. 17 (Bd. 43, S. 594).
- 70) De Quervain, F.- Schweiz. med. Wochenschr. 1.923, S. 10 (Bd. 28, S. 439) u. l.c.
- 71) Vease Lucien, M., J. Parisot, G. Richard.- Traité d'endocrinologie. La thyroïde, Paris: G. Doin, 1.925.- Parisot, J. u. G. Richard: Rev. Franc. d'endocrinol. Tomo IV, pag. 115, 1.926 (Bd. 44, S. 522).
- 72) Vease Eppinger, H.- l.c.- Bauer, J.- Konstit. Disp. l.c., S. 174.
- 73) Bram, J.- l.c.- Rosenfeld, G.- Mediz. Sekt. d. Schles. Ges. f. vaterländische Kultur zu Breslau. 16. Mai, 1.924. Klin. Wochenschr. 1.924, S. 1.290.- Koopman, J.- Wien. Klin. --

Wochenschr. 1.925, S. 1.159.

- 74) Shapiro, S. a. D. Marine.- Endocrinology. Vol. 5. Nr. 6, pag. 699, 1.921. Shapiro, S.- Endocrinology. Vol. 8. Nr. 8, pag. 666, 1.924 (Vol. 38, pag. 879).
- 75) Bram, J.- Endocrinology. Vol.10. Nr.2, pag.181, 1.926.
- 76) Pemberton, J.- Ann. of. surg. Vol.7, pag. 37, 1.923 (vol. 31, pag. 112), y Journ, of the Americ. med. assoc. Vol. - 85, pag. 1.882, 1.925. (Vol.43, pag. 468).
- 77) Boothby, W.M.- l.c.- Mason, E.H.: Transact. of the assoc. of Americ. physic. Vol. 39, pag. 167, 1.924, (Vol.39, -- pag. 857).
- 78) Aschoff, L.- Vortrage uber Phathol. Jena.G.Fischer, 1.925).
- 79) Mc Carrison, R.- Proc. of the New York pathol. soc. Vol. 21, pag. 154, 1.921 (vol. 27, pag. 41).
- 80) Vease Wegelin, C.- Wien.klin. Wochenschr. 1.925, pag. 5 del Nr. 1.
- 81) Bauer, R.- Wien. klin. Wochenschr. 1.923, pag. 416 (vol. 32, pag.86).- Couland, E.- Ann. de méd. Tomo XIV, pag. - 517, 1.923 (vol. 35, pag. 247).
- 82) Wagner-Jauregg, J.- Wien. klin. Wochenschr. 1.924. Sonderbeil, H. 16 y Wien. klin Wochenschr. 1.925, pag. 1.277. (Vol.43, pag. 145).
- 83) Wagner-Jauregg, J.- Wien.klin. Wochenschr. 1.924, Nr. 2, pag. 44.-
- 84) Quervain, F.- Naturwinssenschaften. Vol. 13, pag. 277, - 1.925 (vol. 40, p. 755).

BIBLIOGRAFIA SOBRE LA APORTACION DE MARAÑÓN  
AL CONOCIMIENTO DEL TIROIDES.

Libros:

- A) Marañón, G.- Investigaciones anatómicas sobre el aparato paratiroideo del hombre (Estudio anatómico e histológico de la región tiroidea de 180 cadáveres). Madrid, 1911.
- B) Marañón, G.- La sangre en los estados tiroideos (Tesis - Doctoral). Madrid, 1911.
- C) Marañón, G.- Las glándulas de secreción interna y las enfermedades de la nutrición. Madrid, 1ª. ed. 1914; 2ª. ed. 1920.
- D) Marañón, G.- La doctrina de las secreciones internas. Su significación biológica y sus aplicaciones a la clínica. Madrid, 1915.
- E) Marañón, G.- Problemas actuales de la doctrina de las secreciones internas. Madrid, 1922.
- F) Marañón, G.- Estado actual de la doctrina de las secreciones internas. Discurso de ingreso en la A. N. de Medicina. - Madrid, 1929.
- G) Marañón, G.- El bocio y el cretinismo. Estudio sobre la epidemiología española y la patogenia de esta enfermedad. Madrid, 1927.
- H) Marañón, G.- El problema de las febrículas. Madrid, 1927.
- I) Marañón, G.- Manual de las enfermedades del tiroides. Barcelona, 1929.
- J) Marañón, G.- Endocrinología. Madrid, 1930.
- K) Marañón, G.- Estudios de endocrinología, 1938.
- L) Marañón, G.- Manual de las enfermedades endocrinas y del metabolismo. Buenos Aires, 1939.
- M) Marañón, G.- Nuevos problemas clínicos de las secreciones internas. Madrid, 1940.
- N) Wilhelm Falta.- Tratado de las enfermedades de las glándulas de secreción interna. Barcelona, 1930.
- O) Remy Collin.- Las hormonas. Buenos Aires, 1939.
- P) Marañón, G.- Lecciones de Endocrinología. (Apuntes de la Cátedra), 1946, Biblioteca Instituto Cajal.

Artículos:

- 1) Marañón, G. y J.M. Sacristán.- "El glucógeno del tiroides", febrero, 1.911, B.S.E.B., 1.911-1.912-1-46.
- 2) Marañón, G.- "El estado tímico-linfático, la fórmula de Kocher y las enfermedades endocrinas", 21 abril, 1.911, B.S.E.B., 1.911-1.912-1-75.
- 3) Marañón, G.- "Sobre la acción midriática del tiroides y del suero de los basedowianos", abril, 1.911, B.S.E.B., 1.911-1.912-1-114.
- 4) Marañón, G.- "Significación de las lesiones paratiroides en la parálisis agigante", junio, 1.911, B.S.E.B., 1.911-1.912-1-141.
- 5) Marañón, G.- "Paratiroides retro-esternal en el hombro", diciembre, 1.911, B.S.E.B., 1.911-1.912-1-60.
- 6) Marañón, G.- "La palpación profunda del tiroides en estado normal y patológico", R.C.M., 1.911-5-12.
- 7) Marañón, G.- "Estado actual de los conocimientos anatómicos y fisiológicos sobre las glándulas paratiroides", R.C.M., 1.911-6-368 y 7-4.
- 8) Marañón, G.- "El aparato paratiroideo del hombre", C.A.M.Q., Madrid, diciembre, 1.911.
- 9) Marañón, G.- "La sangre en un caso de hipertiroidismo terapéutico", C.S.E.B., 8 de octubre, 1.912; B.S.E.B., 1.911-1.912-1-281.
- 10) Marañón, G.- "Sobre la semiología y patogenia de la delgadez y el adelgazamiento", R.C.M., 1.913-9-1.
- 11) Marañón, G.- "Tratamiento tiroideo de la obesidad", R.C.M., 1.913-10-516.
- 12) Marañón, G.- "Comportamiento de las sustancias midriáticas del suero de los basedowianos simpaticotónicos y vagotónicos", C.S.E.B., marzo, 1.913; B.S.E.B., 1.913-2-47.
- 13) Marañón, G.- "Enfermedad de Basedow seguida de mixedema", C.A.M.Q., Madrid, enero, 1.913.
- 14) Marañón, G.- "La hiperclorhidria en el hipertiroidismo. - Su patogenia y su tratamiento", C.A.M.Q., Madrid, 13 de abril, 1.913; A.A.M.Q., 1.913-14-1-213.
- 15) Marañón, G.- "Un caso de tiroidismo terapéutico", C.A.M.Q., Madrid, mayo, 1.913.
- 16) Marañón, G.- "Hyperchlorhydrie et Hyperthyroidisme", Revue de Médecine, 1.914-34.



- 17) Marañón, G.- "Sobre el aumento de peso determinado por los extractos tiroideos" (con G. García Urdiales), R.C.M., 1.914-12-92.
- 18) Marañón, G.- "Sobre el aumento de peso determinado por el extracto tiroideo", (con G. García Urdiales), C.S.E.B., 1.914-3-11.
- 19) Marañón, G.- "Un caso de hipertiroidismo agudo", C.A.M.Q., Madrid, mayo, 1.915; A.A.M.Q., 1 914-15-2-473.
- 20) Marañón, G.- "Contribución al estudio de la intervención del tiroides en la patogenia de la glucosuria" (con A. - Rosique), Murcia Médica, 1.916.
- 21) Marañón, G. y A. Rosique.- "Glucemia e hipertiroidismo", C.S.E.B., 28 de abril, 1.916; B.S.E.B., 1.916-5-75.
- 22) Marañón, G.- "El reflejo óculo-cardíaco en el hipertiroidismo", C.S.E.B., mayo, 1.916; B.S.E.B., 1.916-5-99.
- 23) Marañón, G.- "Parálisis en una hipotiroidea...", Revista Médica del Uruguay, octubre 1.917 (Crítica de Libros), E.S.M., Madrid, 23-II-1.918.
- 24) Marañón, G.- "Un síntoma muy constante del hipertiroidismo", R.E.?.C. (Barcelona), 1.919.
- 25) Marañón, G.- "Le facteur émotionnel dans la pathogénie - des états hyperthyroidies", Annales de Medecine, 1.921-9-81.
- 26) Marañón, G.- "El factor emocional en la patogenia de los estados hipertiroideos", M.I., 1.921-15-157.
- 27) Marañón, G. y E. Carrasco Cadenas.- "Primeras observaciones sobre el metabolismo basal en las enfermedades endocrinas", C.R.A.M., Madrid, febrero, 1.922; publicado en Unión Médica, 1.922-9.
- 28) Marañón, G., Goyanes y Bardaji.- "El problema de las - Hurdes es un problema sanitario" (avance de la memoria sobre el estado sanitario de Las Hurdes, redactado de - orden del Gobierno de S.M.) M. I., 1.922-16-240.
- 29) Marañón, G.- "El problema de Las Hurdes", publicado en V.M., año I, núm. 12, Madrid, 25-VII-1.922.
- 30) Marañón, G. y J. Gutierrez.- "El signo de la mancha roja tiroidea y el signo de la hiperestesia de la región tiroidea", Progresos de la Clínica, 1.923-27-133.
- 31) Marañón, G.- "Nueva contribución al estudio de la mancha roja tiroidea", C.R.A.M., Madrid, enero, 1.923.
- 32) Marañón, G.- "Sobre el problema de Las Hurdes (Carta - abierta)", V.M., año III, núm. 54, Madrid, 15-II-1.924.

- 33) Marañón, G.- "Notas sobre la patología de Las Hurdes", M.I., 1.924-18-331.
- 34) Marañón, G.- "Gripe e hipertiroidismo", A.E.E.N., 1.924-1-3.
- 35) Marañón, G.- "Traitement du Syndrome de Basedow", Revue de Médecine, 1.924-44.
- 36) Marañón, G.- "Diagnosis and clasifcation of the attenuated forms of hypothyroidism", Medical World, 1.925-11.
- 37) Marañón, G.- "Diagnóstico del bocio retroesternal", C.R. A.M., Madrid, mayo, 1.926.
- 38) Marañón, G.- "Fiebre y secreciones internas", G.M.E., - noviembre, 1.926.
- 39) Marañón, G.- "Contribución al estudio del comportamiento de la temperatura en el hipertiroidismo", Vida Nueva (Habana), 1.927-11.
- 40) Marañón, G.- "Los reflejos de proyección visceral en la sintomatología tiroidea", M.I., 1.927-21-205
- 41) Marañón, G.- "The conection betwen influenza and hyperthyroidism", The Medical World, 1.927-7-125.
- 42) Marañón, G.- "I riflessi di proiezione viscerale e la s sintomatologia della ghiandola tiroidea", Rassegna Intern. di Clinica e Terapia, 1.927-8-2.
- 43) Marañón, G. y Bonilla.- "Influencia de la secreción tiroidea sobre la temperatura", S.I.H.G., 27 de mayo, - 1.927; A.I., vol. II, pág. 128.
- 44) Marañón, G.- "El bocio en España y sus condiciones patológicas", G.M.E., noviembre, 1.927.
- 45) Marañón, G.- "El cáncer del tiroides", C.R.A.M., Madrid, mayo 1.928.
- 46) Marañón, G.- "Hipertiroidismo y lipodistrofia cefalotorácica", S.I.H.G., 11 de febrero, 1.928; A.I., vol. III, - pág. 68.
- 47) Marañón, G.- "Cáncer tiroideo", S.I.H.G., 24 de marzo, - 1.928; A.I., vol. III, pág. 127.
- 48) Marañón, G.- "Hipertiroidismo de origen tuberculoso", S. I.H.G., abril, 1.928; A.I., vol. III, pág. 166.
- 49) Marañón, G. y López Morales.- "Corazón mixedematoso", S. I.H.G., 23 de junio, 1.928; A.I., vol.III, pág. 200.
- 50) Marañón, G.- "La medicación tiroidea, mordiente terapéutico", S.I.H.G., 7 de julio, 1.928; A.I., vol.III, pág.223.
- 51) Marañón, G.- "La opoterapia tiroidea medicación mordiente", M.I. 1.929-24-55.

- 52) Marañón, G. y Martínez Díaz.- "Sobre el exoftalmos unilateral en el hipertiroidismo", S.I.H.G., 2 de febrero, 1.929; A.I., vol. IV, pag. 130.
- 53) Marañón, G. y Conde Gargallo.- "Tratamiento del bocio - por las inyecciones intraparenquimatosas de yodo", S.I.H.G., 2 de marzo, 1.929; A.I., vol. IV, pag. 164.
- 54) Marañón G.- "Delgadez y metabolismo basal", S.I.H.G., 13 de abril, 1.929; A.I., vol. IV, pag. 199.
- 55) Marañón, G. y Fanjul.- "La tensión arterial en el hipertiroidismo", S.I.H.G., 30 de noviembre, 1.929; M.I. 1.930-1-49.
- 56) Marañón, G.- "L'influence sexuelle des glandes endocrines non génitales", Rev.Franc. d'Endocrinologie.
- 57) Marañón, G.- "L'opotherapie thyroïdienne comme médication mordante", Le Clinique, 1.930-25-117.
- 58) Marañón, G.- "Nuevos datos sobre el problema de la febrícula", C.A.M.Q., Madrid, febrero, 1.931; A.A.M.Q., 1.930-1.931-18-353.
- 59) Marañón, G.- "Estrumitis en el curso de la cura yodada - intraparenquimatosa del bocio", S.I.H.G., 8 de febrero, 1.930; M.I., 1.930-1-380.
- 60) Marañón, G. y Martínez Díaz.- "Lipomatosis simétrica del cuello", S.I.H.G., 15 de febrero, 1.930; M.I., 1.930-1-420.
- 61) Marañón, G. y Sánchez Rodríguez.- "Sobre el problema del bocio y el yodo", S.I.H.G., 1 de marzo, 1.930; M.I., -- 1.930-1-52.
- 62) Marañón, G.- "Nuevas observaciones sobre el problema de la febrícula", S.I.H.G., 22 de marzo, 1.930; M.I., 1.930-1-635.
- 63) Marañón, G. y Martínez Díaz.- "Influencia de la lactancia sobre la función tiroidea, S.I.H.G., 17 de mayo, 1.930;- M.I., 1.930-2-47.
- 64) Marañón, G.- "Vómitos e hipo en el hipertiroidismo", S.I.H.G., 25 de octubre, 1.930; M.I., 1.930-2-265.
- 65) Marañón, G.- "Estados de hipometabolismo no mixedematoso", G.M.E., febrero, 1.930.
- 66) Marañón G.- "Hipertiroidismo y tuberculosis", R.M.B., - 1.931-16-459.
- 67) Marañón, G.- "El vómito y el hipo en el hipertiroidismo", C.R.A.M., Madrid, febrero, 1.931.
- 68) Marañón, G. y J.Morros.- "Metabolismo hidrocarbonado en el hipertiroidismo", C.R.A.M., Madrid, abril, 1.931.

- 69) Marañón, G.- "Hipertiroidismo constitucional", S.I.H.G., 7 de febrero, 1.931; M.I., 1.931-2-38.
- 70) Marañón, G.- "Hipermetabolismo sin hipertiroidismo, Acrocianosis y dermatitis del Lavado", S.I.H.G., 9 de mayo, - 1.931; M.I., 1.931-2-488.
- 71) Marañón, G. y Ossorio.- "Lesión tiroidea y acromegalia", S.I.H.G., 30 de mayo, 1.931; M.I., 1.931-2-559.
- 72) Marañón, G. y Gómez Acebo.- "Hipertiroidismo y trastornos hepáticos", S.I.H.G., 4 junio, 1.931; M.I. 1.931-2-655.
- 73) Marañón, G.- "Nuevas observaciones de febrícula", G.M.E., abril, 1.931.
- 74) Marañón, G.- "El hipo en el hipertiroidismo", G.M.E., mayo, 1.931.
- 75) Marañón, G.- "Nuevas observaciones sobre el problema de la febrícula", G.M.E., junio, 1.931.
- 76) Marañón, G.- "Accidentes de los basedowianos debidos a la perturbación de los hidratos de carbono", G.M.E., ju-  
lio, 1.931.
- 77) Marañón, G. y Ossorio.- "Dos casos de lesión tiroidea y acromegalia", G.M.E., diciembre, 1.931.
- 78) Marañón, G.- "Hiperthyroidisme et tuberculose", Rev.franc.  
d'Endocrinologie, 1.932-10-189.
- 79) Marañón, G.- "Mixedema y diabetes", S.I.H.G., 2 de febre-  
ro, 1.932; M.I., 1.932-1-957.
- 80) Marañón, G. y López Morales.- "Hipertiroidismo y satur-  
nismo", S.I.H.G., 3 de diciembre, 1.932; M.I. 1.933-1-14.
- 81) Marañón, G. y Martínez Díaz.- "Hipertiroidismo e insufi-  
ciencia suprarrenal", S.I.H.G., 10 de diciembre, 1.932;  
M.I., 1.933-2-57.
- 82) Marañón, G. y Muñoz Larrábide.- "Hipertiroidismo en re-  
lación con una infección disintérica", S.I.H.G., 11 de  
noviembre, 1.933; A.I., vol. IX.
- 83) Marañón, G. y Lopez Morales.- "Hipertiroidismo y satur-  
nismo", G.M.E., agosto, 1.933.
- 84) Marañón, G.- "Sobre la caquexia hipertiroidica", G.M.E.,  
octubre, 1.933.
- 85) Marañón, G. y Martínez Díaz.- "Hipertiroidismo e insufi-  
ciencia suprarrenal", G.M.E., octubre, 1.933.
- 86) Marañón, G.- "Tiroides e infecciones", Luz, Madrid, 2-  
III-1.934.
- 87) Marañón, G.- "El hipertiroidismo climatérico", A.M.I.,  
1.934-3-329.

- 88) Marañón, G.- "Tuberculosis e hipotiroidismo", C.R.A.M., 9-VI-1.934.
- 89) Marañón, G.- "Formas atenuadas de hiperparatiroidismo", S.I.H.G., 2-VI-1.934; A.I., vol. IX.
- 90) Marañón, G. y Ossorio.- "Tratamiento del hipertiroidismo por la diyodotiroxina", S.I.H.G., 16-VI-1.934; A.I., vol. IX.
- 91) Marañón, G. y Martínez Díaz.- "Insuficiencia suprarrenal e hipertiroidismo", G.M.E., abril, 1.934.
- 92) Marañón, G. y Muñoz Larrabide.- "Hipertiroidismo y lactancia", G.M.E., julio 1.934.
- 93) Marañón, G.- "Sobre el concepto de la hiperfunción y la hipofunción en Endocrinología", M.I., 1.935-29-36.
- 94) Marañón, G. y Gimena.- "Tiroides y diabetes", S.I.H.G., 18 de mayo, 1.935; A.I. vol. X.
- 95) Marañón, G. y Martínez Díaz.- "Insuficiencia grave tiroidea sin mixedema", G.M.E., abril, 1.935.
- 96) Marañón, G. y Gimena.- "Tiroides y diabetes", G.M.E., - marzo, 1.936.
- 97) Marañón, G. y Primo de Rivera.- "Enfermedad de Addison y síndrome hipertiroideo", G.M.E., julio, 1.936.
- 98) Marañón, G.- "Obesidad hipercortical e hipotiroidea", G.M.E., agosto, 1.936.
- 99) Marañón, G.- "Infantilismo con insuficiencia paratiroidea e hipertrofia del timo", B.I.P.M., vol. I. num. 4, - abril, 1.946.
- 100) Marañón, G.- "Hipertiroidismo de la lactancia", B.I.P.M. vol.II, núm. 3, marzo, 1.947, pag. 50.
- 101) Marañón, G.- "Tratamiento del hipertiroidismo por el tiuracil", Progresos de terapéutica clínica, Tomo I, 1.947-48.
- 102) Marañón, G.- "Síndromes abdominales agudos en el hipertiroidismo", B.I.P.M., vol. IV, núm. 6, junio, 1.949, pag. 113.
- 103) Marañón, G.- "Mixedema post-tiuracil por dosis mínima - de esta droga", B.I.P.M., vol, IV, núm. 8, agosto, 1.949, pag. 145.
- 104) Marañón, G.- "El síndrome adiposidad-Basedow-distermia - A.B.D.", B.I.P.M., vol. V, núm. 3, marzo, 1.950, pag. 47.
- 105) Marañón, G.- "Casuística sobre tiroides e infección tuberculosa", B.I.P.M., vol. V, núm. 4, abril, 1.950, pag.75.
- 106) Marañón, G.- "Sobre la tiroiditis y estrumitis climáticas", B.I.P.M., vol. V, núm. 6, junio, 1.950, pag. 109.

- 107) Marañón, G.- "Sobre el exoftalmos tiuracífico", B.I.P.M., vol. V, núm. 8, agosto, 1.950, pág. 50.
- 108) Marañón, G.- "Notas para el conocimiento clínico de la enfermedad de Graves-Basedow. Sobre los síndromes post-tiuracíficos", B.I.P.M., vol. V, núm. 9, septiembre, - 1.950, pág. 166.
- 109) Marañón, G.- "El síndrome acondroplasoide postoperapico en el mixedema infantil", B.I.P.M., vol. V, núm. 11, noviembre, 1.950, pág. 214.
- 110) P.Piulachs y J.M. Cañadell.- Enfermedades del tiroides (Crítica de libros), Janés, Barcelona; B.I.P.M., vol. 4. Madrid, abril 1.950.
- 111) Marañón, G.- "Casuística sobre tiroides e infección tuberculosa", G.M.E, julio, 1.950.
- 112) Marañón, G.- "El sentido defensivo de algunas enfermedades tiroideas", conferencia en la clausura del III Ciclo de Sesiones Científicas del Cuerpo Municipal de Beneficiencia y Sanidad, de Valencia, el 29 de junio de - 1.961; publicada en Archivos del Cuerpo Municipal de Beneficiencia y Sanidad de Valencia, núm. 5, t. II, agosto, 1.951.
- 113) Marañón, G.- "Un caso de síndrome ABD post-operatorio", B.I.P.M., vol. VI, núm. 6, junio, 1.951, pág. 110.
- 114) Marañón, G.- "Nota sobre el síndrome Adiposidad-Basedow-Disternia (A.B.D.)", B.I.P.M., vol.VI, núm. 9, septiembre, 1.951, pág. 168.
- 115) Marañón, G.- "Macrogenitosomia e insuficiencia tiroidea", B.I.P.M., vol. VI, núm. 11, noviembre, 1.951, pág. 207.
- 116) Marañón, G.- "El síndrome acondroplasoide post-opoterapico en el mixedema infantil", G.M.E., febrero, 1.951.
- 117) Marañón, G.- "Una forma interesante del hipertiroidismo de lactancia", trabajo publicado en la Revista Española de las Enfermedades del Aparato Digestivo y de la Nutrición, tomo XI, enero-febrero, 1.952, núm. 1.
- 118) Marañón, G.- "Un caso de síndrome ABD post-operatorio", G.M.E., enero, 1.952.
- 119) Marañón, G.- "El síndrome adiposidad-basedow-disternia", Medicina Española, núm.17, Valencia, diciembre 1.953.
- 120) Marañón, G.- "Craneopatía neuroendocrina y síndrome de Basedow", B.I.P.M., vol. VIII, núm.1, enero,1.953,p.13.
- 121) Marañón, G.- "Síndrome ABD y diabetes insípida", B.I.P.M., vol. VIII, núm. 5, mayo, 1.953, pág. 85.
- 122) Marañón, G.- "El sentido defensivo de algunas enfermedades tiroideas", Actualidad Médica, Granada, junio, 1.954.

NOTA: La bibliografía consultada para esta tesis, procede de la Biblioteca Marañón, de la Ciudad Sanitaria Francisco Franco. Biblioteca de la Facultad de Medicina, Universidad Complutense. Biblioteca Nacional y Biblioteca del Instituto Cajal.

Además de las citas que figuran en las páginas precedentes, han sido consultadas las siguientes obras: Obras Completas de Gregorio Marañón (Prólogo del Prof. P. Lain Entralgo) T.I. Vida de Gregorio Marañón de Marino Gómez-Santos. - Editorial Taurus, 1.971. Marañón o una vida fecunda de Francisco Javier Almódovar y Enrique Warleta. Espasa Calpe, 1.952. El legado de Marañón a la Medicina y a los Médicos españoles. Prof. Teófilo Hernando. Revista Ibys. Mayo-Junio, 1.960. Año XVIII, núm. 3. Comentarios a la Obra endocrinológica de Marañón. Prof. J. Bottella-Llusia. Hospital General, Marzo-Abril, - 1.964.